

## **ВІДГУК**

заступника директора з наукової роботи, в.о. завідувача відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» доктора медичних наук, професора

**ШАТИЛА ВАЛЕРІЯ БРОНІСЛАВОВИЧА**

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 теми дисертаційного дослідження.**

Есенціальна артеріальна гіпертензія (гіпертонічна хвороба) є дуже поширеним захворюванням у світі, зокрема в Україні. Одночасно вона є одним із головних чинників ризику розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, інфаркту міокарда, інсульту, передчасної смерті. З огляду на це адекватне лікування хворих з артеріальною гіпертензією є надзвичайно важливим завданням медицини, що сприятиме зменшенню смертності та збільшенню тривалості життя населення країни.

Незважаючи на досить великий арсенал сучасних антигіпертензивних засобів, контроль належного рівня артеріального тиску (менше 140/90 мм рт. ст.) у багатьох хворих з артеріальною гіпертензією є незадовільним, ефективність фармакологічних препаратів та їх поєднань або недостатня або послаблюється з часом. У зв'язку з цим продовжується пошук нових засобів для зниження підвищеного артеріального тиску з урахуванням новітніх даних щодо патогенезу артеріальної гіпертензії.

Саме з'ясування невідомих раніше механізмів зростання артеріального тиску вище його нормальних величин є передумовою для практичної реалізації



принципово нових підходів в лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією. Глибокий аналіз наукової літератури, проведених раніше експериментальних досліджень дозволив О.М. Кравчуку стверджувати, що важливим механізмом формування артеріальної гіпертензії є порушення функції цитоплазматичних мембран і мембран мітохондрій, оксидативний стрес, що призводить до формування мітохондріальної дисфункції, котра супроводжує та є причиною розвитку гіпертензивних станів.

На підставі результатів експериментальних та деяких клінічних досліджень дисертант висловив припущення, що у виникненні артеріальної гіпертензії значна роль належить змінам утворення ендogenous сірководню. А саме: якщо сірководень відсутній, або його концентрація в організмі знижена, то зменшується здатність судин до розширення і виникає ризик підвищення артеріального тиску. В роботі зазначається, що до механізмів дії сірководню відносять регуляцію активності NO-синтаз і утворення ендogenous вазодилататора оксиду азоту, пригнічення кальцій-індукованого відкриття мітохондріальної пори у кардіоміоцитах. Зниження порога відкриття мітохондріальної пори і збільшення її чутливості до індуктора  $Ca^{2+}$  призводить до втрати енергії та тканинних ушкоджень, характерних для артеріальної гіпертензії. Відповідно, очікується, що підвищення рівня ендogenous сірководню сприятиме зниженню підвищеного артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією. Тому перспективним є пошук речовин і препаратів, які можуть або виступати в якості екзогенних донорів  $H_2S$ , або сприяти синтезу сірководню в організмі.

Перераховане вище обумовлює актуальність дисертаційного дослідження Кравчука О.М., яке присвячене вивченню впливу змін рівня синтезу ендogenous сірководню на функціональні показники серцево-судинної системи, маркери окисного стресу, активність NO-синтаз, ультраструктуру тромбоцитів та зміни мітохондріального апарату лейкоцитів у хворих різних вікових груп з артеріальною гіпертензією.



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

Автором дисертаційного дослідження отримано ряд нових даних або таких, що суттєво доповнюють існуючі уявлення щодо впливу змін рівня синтезу ендogenous сірководню, викликаного застосуванням його донора фітопрепарату часнику, на маркери окисно-нітрозативного стресу, клінічні та функціональні показники серцево-судинної системи, ультраструктуру тромбоцитів та зміни мітохондріального апарату лейкоцитів у пацієнтів різних вікових груп з артеріальною гіпертензією, а також вплив піридоксаль-5-фосфату на вміст сірководню в плазмі крові, маркери окисно-нітрозативного стресу та функціональні параметри серцево-судинної системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

В дисертаційній роботі вперше показано, що курсове застосування фітопрепарату часнику підвищує концентрацію сірководню в плазмі крові в залежності від тривалості його вживання (поява ефекту через 2 тижні та посилення ефекту до статистично значимого рівня через 4 тижні) та від віку пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Дисертант отримав нові наукові дані щодо ультраструктурних змін тромбоцитів у хворих з артеріальною гіпертензією, які свідчать про зростання ризику тромбоутворення та компенсаторне зниження судинного тонуусу внаслідок зменшення резервів серотоніну в крові.

Показано сприятливий вплив донора сірководню на ультраструктуру тромбоцитів та мітохондрій в лейкоцитах, а виразність ефектів залежала від тривалості застосування фітопрепарату часнику та віку пацієнтів. Встановлено, що зміни ультраструктури клітин крові більш значні і виникають при меншій тривалості застосування донора сірководню у хворих молодшого віку, ніж у хворих старшої вікової групи.

Дисертаційне дослідження О.М. Кравчука має теоретичне значення, оскільки отримані результати доповнюють знання щодо фундаментальних



механізмів розвитку артеріальної гіпертензії та старіння.

Результати роботи мають також вагомим практичне значення, в ній визначено ефективність застосування донора сірководню у хворих різного віку з артеріальною гіпертензією, що дозволило обґрунтувати новий перспективний напрямок комплексного лікування пацієнтів із поширеним захворюванням.

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

Наукові положення дисертаційної роботи базуються на широкому застосуванні методичних підходів, які добре себе зарекомендували і широко використовуються у фізіологічних, медико-біологічних та медичних дослідженнях.

Це дозволило з'ясувати і охарактеризувати певні механізми розвитку артеріальної гіпертензії у людей різного віку, зокрема, вплив змін концентрації ендогенного сірководню на рівень артеріального тиску і показники гемодинаміки, маркери окисного стресу, активність синтаз оксиду азоту, ультраструктуру тромбоцитів та мітохондріального апарату лейкоцитів, а також визначити доцільність застосування донорів сірководню як нового патогенетично обґрунтованого напряму лікування хворих з артеріальною гіпертензією. З практичної точки зору важливим є доведення залежності впливу донору сірководню від тривалості його застосування та віку хворих.

На основі отриманих результатів стало можливим провести адекватні порівняння та зробити обґрунтовані висновки.

Висновки базуються на достатній кількості обстежень, адекватному статистичному аналізу даних та їх детальному обговоренні.

Кравчук О.М. проявив себе досить компетентним науковцем, добре обізнаним з сучасною науковою літературою по досліджуваній проблемі. Він оволодів необхідними сучасними інформативними методами дослідження і отримав достовірні результати, показав уміння проводити фаховий аналіз даних та їх узагальнення.



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

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України в рамках наукових програм «Дослідження ролі сигнальних сполук сірки в реакціях серцево-судинної системи щурів при різних станах організму» (2014-2018, № держ. реєстрації 0113U007276), «Дослідження ролі систем сірководню і глутатіону в серцево-судинній реактивності в нормі і патології» (2019-2023, № держ. реєстрації 0118U007352). Дисертант був виконавцем окремих фрагментів цих науково-дослідних робіт.

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

Дисертаційна робота Кравчука О.М. представлена 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 окреслено коло питань відносно механізмів розвитку артеріальної гіпертензії, сучасних уявлень про роль сірководню у формуванні артеріальної гіпертензії, питань, пов'язаних з можливою роллю донорів сірководню у попередженні негативних змін, що відбуваються при артеріальної гіпертензії.

На основі означеного обґрунтовано вибір теми дослідження, показано його актуальність, сформульовано мету та завдання дослідження, означено зв'язок роботи з науковою спрямованістю відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, де вона виконувалася; зазначено наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, а також представлені відомості щодо особистого внеску здобувача,



апробації матеріалів дисертаційного дослідження та публікацій по темі дослідження.

У розділі 1 (Огляд літератури) автор висвітлює сучасні уявлення про механізми розвитку гіпертонічної хвороби (есенціальної артеріальної гіпертензії), окреслює роль ендogenous сірководню в розвитку змін в серцево-судинній системі і в механізмах формування гіпертензивних станів, розглянув вплив екзогенних донорів на утворення ендogenous сірководню.

Наведені відомості повністю відповідають основним напрямкам представленого дослідження.

В розділі 2 (Матеріали і методи дослідження) охарактеризовані групи обстежених здорових людей і хворих з гіпертонічною хворобою. Наведено дизайн клінічного обстеження. Детально описані методики вивчення біохімічних показників, електронномікроскопічного та морфометричного вивчення ультраструктури клітин крові. Застосовані методичні підходи та статистична обробка отриманих результатів є адекватними поставленим завданням.

У розділі 3 представлені основні результати дисертаційної роботи. Складається із 4 підрозділів.

У підрозділі 3.1 наведено дані про концентрацію сірководню в плазмі крові у здорових людей різного віку та у пацієнтів різного віку з вперше виявленою артеріальною гіпертензією до лікування, після 2-тижневого стандартного лікування, а також через 2 та 4 тижні застосування донора сірководню на фоні стандартної терапії.

У підрозділі 3.2 проаналізовано особливості змін маркерів окисно-нітрозативного стресу в плазмі крові пацієнтів молодшого і старшого віку після застосування стандартної терапії, а також через 2 та 4 тижні застосування донора сірководню у поєднанні із стандартною терапією.

У підрозділі 3.3 наведено дані щодо впливу різної тривалості застосування донора сірководню на ультраструктуру тромбоцитів і лейкоцитів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в залежності від їх віку.



У підрозділі 3.4 охарактеризовано зміни клінічних і функціональних показників у пацієнтів молодшої і старшої вікових груп із артеріальною гіпертензією під впливом донору сірководню. Тут також представлено дані, які були отримані при застосуванні у хворих старшої вікової групи з артеріальною гіпертензією протягом 2 тижнів кофактора сірководень-синтезуючих ферментів піридоксаль-5-фосфату – концентрація сірководню в плазмі крові, маркери оксидативного стресу, активність синтаз оксиду азоту, функціональні параметри серцево-судинної системи.

У розділі 4 (Аналіз та узагальнення результатів дослідження) отримані результати обговорюються у порівнянні з попередніми дослідженнями цієї проблематики, робляться підсумки, а також до певної міри окреслюються ще не вирішені проблеми та перспективи їх подальшого дослідження.

Висновки відповідають поставленим завданням і ґрунтуються на отриманих результатах.

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

Основні наукові положення й результати дисертаційного дослідження висвітлено у 8 публікаціях автора, з них 2 статті 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, де Кравчук О.М. є першим автором, та 4 матеріалів апробаційного характеру.

### **Запитання до дисертації.**

1. Чи виявлено у Вашому дослідженні кореляцію між рівнем артеріального тиску і концентрацією сірководню в плазмі крові?

2. Концентрація сірководню в плазмі через 2 тижні прийому піридоксаль-5-фосфату у хворих старшого віку не зросла, а, навпаки, дещо зменшилась. Як Ви поясните зниження артеріального тиску та інші сприятливі зміни, наприклад, маркерів оксидативного стресу, активності NO-синтаз у

хворих старшого віку з артеріальною гіпертензією під впливом застосування піридоксаль-5-фосфату?

3. Які вікові особливості впливу донора сірководню фітопрепарату часнику на досліджені показники, зокрема, на рівень сірководню, швидкість генерації радикалів, активність синтаз оксиду азоту, ультраструктуру тромбоцитів і лейкоцитів, артеріальний тиск, рівень загального холестерину, протромбіновий індекс)? У якому віці донор сірководню більш ефективний?

### **Зауваження до дисертації.**

1. В анотаціях дисертації немає потреби вказувати мету і завдання дослідження, бо вони є у вступі дисертації.

2. Перевищення рекомендованого обсягу огляду літератури. Згідно існуючих рекомендацій повинен бути не більше 25 сторінок (20% від обсягу основної частини). Огляд літератури викладено на 26 сторінках.

3. У розділі 2 «Матеріали та методи» не обгрунтована тривалість короткого курсового прийому піридоксаль-5-фосфату упродовж 2 тижнів.

4. У підрозділі 3.3 під фотографіями препаратів не вказано яке було збільшення.

Висловлені зауваження суттєво не впливають високу оцінку представленої дисертаційної 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 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, затвердженим 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

заступник директора з наукової роботи,  
виконуючий обов'язки завідувача відділу  
клінічної фізіології та патології  
внутрішніх органів Державної установи  
«Інститут геронтології імені  
Д. Ф. Чеботарьова Національної  
академії медичних наук України»,  
доктор медичних наук, професор

Валерій ШАТИЛО

Підпис Шатило В.Б. засвідчую.



О.С. Жураченко