

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Драчука Костянтина Олеговича «Роль сірководню в порушенні функцій серця і судин при старінні», яка подана на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

1. Актуальність обраної теми.

Старіння людини супроводжується структурними і функціональними змінами діяльності серцево-судинної системи. Останні обмежують адаптаційні можливості старіючого організму і створюють передумови для розвитку патології. Серед багатьох механізмів розвитку серцево-судинних захворювань, таких як, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця і, процесу старіння загалом, основне місце займає оксидативний стрес. Тому пошук шляхів корекції оксидативних пошкоджень при старінні є перспективним з точки зору профілактики і лікування вік-асоційованих порушень. Дослідження останніх років наводять переконливі докази, що на роль молекули, що володіє антиоксидантними властивостями і здійснює фізіологічні ефекти, в тому числі в серцево-судинній системі, може претендувати сірководень. Сірководень разом із оксидом азоту і оксидом вуглецю належить до групи газотрансмітреїв, які можуть проникати через клітинні мембрани та викликати певні біологічні ефекти у малій концентрації та токсичний ефект при високих дозах. Вже показані фізіологічні ефекти від застосування сірководню при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, ішемії-реперфузії, проте роль сірководню у процесі старіння і вік-асоційованому порушенні функцій серця і судин залишається не з'ясованою. З огляду на це, кандидатська дисертація Драчука К.О. є актуальною роботою і може бути корисною для фізіологів, патофізіологів, фармакологів і медиків.

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

Дисертаційну роботу виконано в рамках наукової тематики 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», 2014-2018рр. (№ держреєстрації 0113U007276) та «Вивчення ролі мітохондрій в реакціях серцево-судинної системи при різних функціональних станах організму», 2010-2014рр. (№ держреєстрації 0109U005359).

3. Наукова новизна та теоретична цінність дослідження.

Автором вперше дано комплексну оцінку як оксидативного, так і нітрозативного

стресу при старінні. При цьому доказано, що розвиток оксидативного/нітрозативного стресу полегшується в умовах зниження вмісту сірководню.

Вперше показано, що застосування донору сірководню (NaHS) і інгібітора активності фермента його синтезу – цистатіонін- γ -ліази (пропаргілгліцин), значно відновлюють ендотелійзалежне розслаблення гладеньких м'язів аорти і діастолічну функцію серця у старих тварин.

Драчуком К.О. доказано, що в основі встановлених ефектів NaHS і пропаргілгліцину лежить їх здатність відновлювати в тканинах серця і аорти вміст сірководню, наслідком чого є пригнічення оксидативного/нітрозативного стресу, відновлення спряження конститутивної NO-синтази та збільшувати конститутивний синтез NO.

Автором було запропоновано індекс для оцінки стану спряження-неспряження конститутивної NO-синтази.

Таким чином отримані Драчуком К.О. дані розширюють сучасні уявлення про патогенез порушення функцій серця і судин при старінні та пропонують засоби корекції вказаних порушень (за допомогою NaHS і пропаргілгліцину) і розкривають механізми дії цих засобів.

4. Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення роботи полягає у встановленні здатності донора сірководню (NaHS) і блокатора цистатіонін- γ -ліази (пропаргілгліцину) на ендотелійзалежне розслаблення ГМ аорти і діастолічну функцію серця старих щурів, а також в обґрунтуванні механізмів їх впливу. На основі отриманих автором результатів можуть бути запропоновані нові ефективні засоби для профілактики і лікувальні вік-асоційованих порушень з боку серцево-судинної системи.

Отримані результати можуть бути впроваджені в навчальному процесі при викладанні курсу «Патологічна фізіологія» для студентів медичних і біологічних спеціальностей.

5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Отримані наукові положення і висновки обґрунтовані достатнім обсягом експериментальних, біохімічних досліджень та результатами статистичного аналізу отриманих даних. Досліди проведені на дорослих молодих і старих щурах як в дослідженнях *in vivo*, так і *in vitro*. Висновки роботи є логічними, аргументованими та базуються на отриманих результатах.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та у авторефераті.

За темою дисертації автором опубліковано 20 наукових праць, у тому числі 10 статей

у рекомендованих ДАК України фахових журналах та 10 тез доповідей на конгресах, з'їздах, конференціях. Також, подана заявка на патент №11567 від 16.11.2016 р. Друковані праці відображають зміст дисертаційного дослідження. Основні положення роботи достатньо апробовані на конгресах, з'їздах, та конференціях. Автореферат дисертації відповідає змісту, основним положенням і найважливішим результатам дисертаційної роботи. Основні положення дисертації знайшли ґрунтовне і логічне відображення в авторефераті, який повністю відповідає змісту дисертації.

7. Аналіз змісту дисертації.

Дисертаційна робота написана за загальноприйнятою схемою, і містить у собі: вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, отримані результати, їх аналіз та узагальнення, висновки й список використаних джерел, що складається з 327 посилань. Робота викладена на 138 сторінках машинописного тексту, містить 15 таблиць, проілюстрована 27 рисунками. В огляді літератури детально розглянуті питання, що стосуються утворенню сірководню в організмі, його фізіологічних і патологічних ефектів; описані основні теорії старінні, із особливим акцентом на вільно-радикальній теорії; та показані зміни функції серця і судин при старінні. У розділі «матеріали та методи досліджень» дано вичерпний опис методів й об'єктів дослідження. Наступні розділи дисертації присвячені дослідженню ролі сірководню в порушенні функції серця і судин при старінні.

Загалом можна зазначити, що дисертація Драчука К.О. є закінченою науковою роботою, в якій отримані нові наукові результати, що мають високу теоретичну та практичну цінність.

8. Дискусійні положення та зауваження щодо дисертаційного дослідження.

В процесі рецензування роботи виникли деякі зауваження та ряд запитань, які можуть бути предметом дискусії. А саме:

1. В розділі «Аналіз та узагальнення результатів» ви написали, що причиною зниження біодоступності оксиду азоту при старінні є зниження його синтезу, або підвищення деградації газу. На мій погляд варто було згадати і про залежність біодоступності оксиду азоту від фізичних умов дифузії газу.
2. Чим був обумовлений вибір преактиватора для препаратів гладеньких м'язів аорти, чому саме розчин норадреналіну, а не, наприклад, хлориду калію, або простагландину F_{2α}?
3. Відомо, що прямий вазодилатуючий ефект сірководню, обумовлений активацією K⁺_{ATP} каналів. Може варто було б дослідити вплив донора

сірководню на ендотелійзалежне розслаблення аорти на фоні блокатора цих каналів – глібенкламід?

4. З метою лікування певних серцево-судинних захворювань використовують донори оксиду азоту. Ви показали, що сірководень стимулює утворення оксиду азоту. На вашу думку, чи не було б більш доцільним використання препаратів-донорів сірководню або комбінації двох сигнальних молекул.

Висловлені зауваження не знижують теоретичної та практичної цінності роботи і не впливають на загальну оцінку дисертаційної роботи, вони мають лише дискусійний, уточнюючий або рекомендаційний характер.

9. Висновок про відповідність роботи вимогам Порядку присудження наукових ступенів затвердженого постановою Кабінету Міністрів України

За критеріями актуальності, новизни, науково-методичного рівня, теоретичного значення, аргументованості висновків, повноті викладення результатів у наукових публікаціях, дисертаційна робота Драчука Костянтина Олеговича «Роль сірководню в порушенні функцій серця і судин при старінні» є закінченим науковим дослідженням, яке відповідає всім вимогам “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

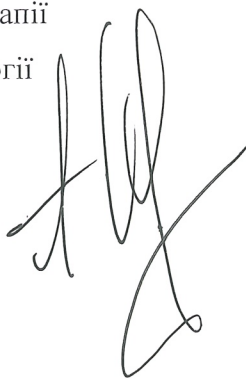
Офіційний опонент -

завідувач відділу експериментальної терапії

ДУ «Інститут фармакології та токсикології

НАМН України»,

доктор медичних наук, професор



Соловійов А.І.

Підпис проф. Соловійова А.І. засвідчую:

Вчений секретар

ДУ «Інститут фармакології та токсикології

НАМН України», к.ф.н.



Царенко А.А.