

Голові спеціалізованої вченої ради
ID PhD 12947 Інституту фізіології
ім. О.О. Богомольця НАН України
доктору біологічних наук, професору,
провідному науковому співробітнику
відділу гіпоксії Інституту фізіології
ім. О.О. Богомольця НАН України
Розовій Катерині Всеволодівні

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора біологічних наук, старшого дослідника,
провідного наукового співробітника відділу біохімії м'язів
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

Векліч Тетяни Олександрівни

на дисертацію Струтинського Владислава Руслановича на тему
«ЧУТЛИВІСТЬ МІОМЕТРІЯ МАТКИ ДО ОКСИТОЦИНУ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЕНДОТОКСЕМІЇ У ЩУРІВ»

подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії
у галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

Актуальність обраної теми дисертації. На теперішній час важливою та актуальною проблемою є порушення репродуктивної функції у жінок. Ендотоксини ліпополісахариди призводять до значного пригнічення репродуктивної здатності тварин. При ендотоксемії скорочувальна здатність міометрія змінюється, що впливає на функціонування матки та її реакцію на дію гормонів. Важливою для підтримання репродуктивної функції матки є її фізіологічна скорочувальна здатність, регулятором якої є окситоцин. Запальні процеси можуть збільшувати чутливість міометрія матки до окситоцину. Однак зміни окситоцинзалежної скоротливої активності міометрія матки в умовах ліпополісахаридіндукованої ендотоксемії, способи попередження та корекції її порушень вивчені недостатньо. Тому актуальним є пошук механізмів попередження та зменшення патогенного впливу ліпополісахариду на функцію матки.

Усе викладене і визначає актуальність теми дисертаційної роботи Струтинського Владислава Руслановича, присвяченої дослідженню чутливості міометрія матки щурів до окситоцину за показниками скоротливої активності та експресії окситоцинових рецепторів за умов ліпополісахаридіндукованої експериментальної ендотоксемії, а також оцінці ефективності фармакологічних підходів до попередження та корекції виявлених порушень.

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

Дисертаційна робота відповідає основному плану науково-дослідних робіт відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. акад. О.О. Богомольця НАН України, а саме за темами «Роль аларміну амфотерну, сиртуїнів та наночастинок металів за умов імуноіндукованих розладів жіночої репродуктивної системи» (номер державної реєстрації 0119U103964) та «Механізми та шляхи корекції регульованої загибелі клітин імунної (тимуса і лімфатичних вузлів) та репродуктивної (яєчників і сім'яників) систем» (номер державної реєстрації 0124U001370).

Компоненти аналізу цієї дисертаційної роботи опонентом, які дозволили мені скласти враження щодо неї, є наступні:

- 1) звичайно, опонент читав дисертацію, розмірковував над науковими результатами, що були одержані дисертантом;
- 2) перед написанням цього «Відгуку» мною були проаналізовані головні публікації дисертанта;
- 3) опонент безпосередньо обговорював з дисертантом результати його експериментальних досліджень.

Таким чином, на підставі проведеного мною аналізу цієї дисертаційної роботи та відповідно до вимог ДАК МОН України формулюю свої уявлення щодо найбільш важливих науково-теоретичних та практичних аспектів дисертаційної роботи Струтинського В.Р.

Ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

Ступінь надійності одержаного фактичного матеріалу, обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у роботі, є, на мій погляд, вельми високим. Результати дисертаційного дослідження Струтинського В.Р. є достовірними та об'єктивними.

Вступ до дисертації написано послідовно і лаконічно. У ньому автор розкрив суть проблеми, обґрунтував актуальність теми, окреслив мету і завдання дослідження, висвітлив наукову новизну і власний внесок, а також навів об'єкт, предмет і методи дослідження, вказав публікації та апробацію результатів дисертаційного дослідження.

Грунтовний аналіз сучасних даних літератури, представлений у першому розділі рукопису дисертаційної роботи, включає огляд структури та регуляції скорочення й розслаблення матки, опис механізмів скорочення та розслаблення міометрія, а також гарний аналіз впливу ліпополісахариду на функцію матки. Узагальнення даних літератури дало змогу автору виокремити недосліджені аспекти проблеми, що вивчалися, і сформулювати мету і завдання власного дослідження.

Другий розділ дисертаційної роботи містить опис методів дослідження. Обґрунтовано та коректно використано дисертантом необхідних як класичних, так і сучасних експериментальних методів: фізіологічних (дослідження функціонального стану міометрія за різних експериментальних умов, що проведені на приладі для тензометричного вимірювання реакцій скорочення-розслаблення м'язових препаратів), молекулярно-генетичних (метод полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (Real-time) та зворотна транскрипція) та біохімічних (визначали маркери оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів, показники, що характеризують синтез оксиду азоту (активність ендотеліальної та індубельної NO-синтаз), а також вміст сірководню у

тканинах міометрія матки та плазмі крові щурів). Добре прикрашає роботу наведена схема досліджень скорочувальної активності ізольованих смужок міометрія матки щурів. Статистична обробка та математичний аналіз отриманих результатів проведені з використанням сучасних методів, адекватних поставленим завданням.

Викладення власних експериментальних результатів, отриманих за допомогою використаних методів, логічно пов'язано з метою та завданнями досліджень. Результати експериментальних досліджень представлені в шести підрозділах третього розділу.

У підрозділі 3.1 наведені результати дослідження дії ліпополісахариду на скоротливу функцію міометрія матки щурів за умов *ex vivo*. Показано, що ліпополісахарид підвищував напруженість ізольованих смужок міометрія матки, про що свідчить значне підвищення амплітуди і тривалості скорочень та площі під кривою формування скорочення.

У підрозділі 3.2 описується окситоциніндукована скоротлива активність і базальний тонус міометрія матки щурів за різних умов експерименту.

У підрозділі 3.3 вивчена дія глутатіону на окситоциніндуковану скоротливу активність і базальний тонус міометрія матки щурів. Автор встановив, що застосування глутатіону при експериментальній ендотоксемії значно покращувало функції міометрія матки, що може бути розцінено як протекторний засіб.

У підрозділі 3.4 досліджено ефекти активації АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів флокаліном на окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів за умов експериментальної ендотоксемії.

У підрозділі 3.5 вивчений вплив глутатіону на регуляторні та захисні сигнальні шляхи при експериментальній ендотоксемії у матці щурів. Показано, що внутрішньоочеревинна ін'єкція ліпополісахариду у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту призводила до значного збільшення у

тканинах матки щурів експресії мРНК генів, що кодують окситоцинові рецептори, каталазу, H_2S -синтезуючий фермент CSE та субодиниці Kir6.1 K_{ATP} -каналів, і водночас зменшувала рівні експресії супероксиддисмутази. Введення глутатіону нормалізувало експресію окситоцинових рецепторів, супероксиддисмутази і каталази до контрольних значень.

У підрозділі 3.6 ґрунтовно досліджений окисно-відновний баланс у тканині матки та плазмі крові щурів при дії ліпополісахариду та екзогенного глутатіону. У цій частині роботи автор продемонстрував значне збільшення показників оксидативного стресу, перекисного окиснення ліпідів та перерозподіл синтезу оксиду азоту iNOS і cNOS у тканині матки щурів за умов ліпополісахаридіндукованої експериментальної ендотоксемії.

Хочу відмітити, що схема, наведена у розділі «Узагальнення результатів досліджень» дуже добре прикрасила роботу і вдало узагальнила отримані результати.

Висновки дисертаційної роботи відповідають її змісту та поставленій меті, ґрунтуються на значному фактичному матеріалі, комплексному статистичному аналізі отриманих даних і не викликають сумнівів.

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій підтверджено їх обговоренням на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях.

Дисертація Струтинського В.Р. «Чутливість міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії у щурів» є закінченою кваліфікаційною роботою, в якій отримано нові та доповнено існуючі наукові результати, що мають теоретичну і практичну цінність.

Достовірність і новизна основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Усі експериментальні результати, наукові положення і висновки дисертаційної роботи Струтинського В.Р. побудовані на матеріалах

власних досліджень з використанням традиційних і сучасних методів досліджень є цілком достовірними.

На основі одержаного експериментального матеріалу логічно сформульовані основні положення та висновки, новизна яких в наступному.

Владислав Русланович вперше показав, що при внутрішньоочеревинній ін'єкції ліпополісахариду щурам значно збільшувалася окситоциніндукована амплітуда скорочень та базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки.

Розглядаючи основні питання наукової новизни, представлені в дисертації, необхідно відзначити, що автор вперше встановив, що внутрішньоочеревинне введення глутатіону дає змогу попередити значний патогенний вплив ліпополісахариду та суттєво зменшити окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки через зменшення у тканині матки експресії окситоцинових рецепторів.

Дисертаційне дослідження Струтинського В.Р. «Чутливість міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії у щурів» має також суттєвий прикладний аспект. Викладені в дисертаційній роботі результати досліджень свідчать про можливе застосування антиоксиданта глутатіону та активації K_{ATP} -каналів при експериментальній ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції тварин та створення нових підходів для застосування в терапевтичних цілях.

Практичне значення роботи.

Дисертаційна робота Струтинського Владислава Руслановича має важливе практичне значення, оскільки результати досліджень свідчать про можливе застосування антиоксиданта глутатіону та активації K_{ATP} -каналів при ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції тварин та створення нових підходів для їх застосування в терапевтичних цілях.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертаційної роботи достатньо повно викладено в 10 авторських публікаціях: 5 статей у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus; 5 тез наукових доповідей. Крім цього, основні наукові положення дисертаційної роботи апробовані на наукових конференціях.

Щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Струтинського В.Р. є завершеною науковою працею, і її оформлення відповідає встановленим вимогам. Зміст анотації відповідає основним положенням дисертації та не містить інформації, яка була б відсутня у рукописі дисертації. Анотація написана українською та англійською мовами та в повній мірі відображає основні результати дисертації. Використанні у дисертації ідеї та результати інших авторів мають відповідні посилання на джерела літератури. Анотацію та текст рукопису дисертації оформлено відповідно до діючих вимог. Владислом Руслановичем дотримано вимоги норм законодавства про авторське право.

Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота Струтинського В.Р. є фундаментальним науковим дослідженням. Обсяг дисертації 171 сторінка, основна частина роботи викладена на 124 сторінках. Робота добре оформлена і проілюстрована 1 таблицею та 45 рисунками. Структура дисертації повністю відповідає меті і завданням дослідження і складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів власних експериментальних досліджень з їх обговоренням, висновків, списку використаних літературних джерел (201 посилання). У тексті дисертації відсутнє порушення вимог академічної доброчесності.

Висновки відображають основні одержані результати і базуються на аналізі експериментальних даних.

Зауваження до дисертаційної роботи:

Слід зазначити, що дисертація написана дуже грамотно не лише з наукової, але й з орфографічної та стилістичної точки зору. Оцінюючи дисертаційну роботу в цілому позитивно, хотілося б висловити деякі побажання, зауваження та отримати відповіді на деякі запитання:

Побажання та зауваження.

1. У розділі “Результати досліджень та їх обговорення” наведено дуже багато даних літератури, які було б доцільніше описати в огляді літератури.

2. На осях графіків (наприклад, як на рис. 3.1, 3.2, 3.4, 3.35) бажано писати не тільки розмірність (% , мкг/мл тощо), але й назву параметра, який вимірювали.

Запитання.

1. У цьому дослідженні ліпополісахарид вводили щурам внутрішньоочеревинно у дозі 3 мг/кг за 24 години до проведення експерименту. Чим обґрунтовано вибір саме такого часового інтервалу між введенням ліпополісахариду та виконанням експериментальних досліджень?

2. Ви показали, що за дії ліпополісахариду в концентрації 0,1 та 1 мкг/мл збільшувалася тривалість інтервалів між скороченнями (рис. 3,4). А от при використанні його при концентрації 0,5 мкг/мл тривалість пауз між скороченнями зберігала лише тенденцію до збільшення. Як можна пояснити цей ефект?

3. Чим обґрунтовано дослідження системи ендogenous сірководню (H_2S) у цій роботі та яке значення, на вашу думку, має H_2S у регуляції функціонування матки?
4. Яке значення для функціонування міометрія мають конститутивний та індукцйбельний шляхи синтезу оксиду азоту? У чому полягають основні відмінності між цими механізмами за умов фізіології та патології?

Втім, вищезазначені запитання та зауваження мають лише дискусійне значення і ніякою мірою не впливають на загальну надзвичайно високу оцінку дисертації в цілому, а також на викладені дисертантом основні наукові положення та висновки.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Струтинського Владислава Руслановича «Чутливість міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії у щурів» виконана у Інституті фізіології ім. акад. О.О. Богомольця НАН України і є самостійною завершеною дослідною роботою у галузі знань 09 Біологія (спеціальність 091 – «Біологія»), в якій отримані нові науково обґрунтовані експериментальні дані, що в сукупності є суттєвими для розуміння змін у чутливості міометрія матки щурів до окситоцину за показниками скоротливої активності та експресії окситоцинових рецепторів за умов ліпополісахаридіндукованої експериментальної ендотоксемії, а також оцінці ефективності фармакологічних підходів до попередження та корекції виявлених порушень.

Оформлення дисертації відповідає чинним нормативним документам. Отримані Владиславом Руслановичем результати мають як теоретичну, так і практичну цінність. Зроблені зауваження ні в якому разі

не знижують значення отриманих результатів і не впливають на загальну високу оцінку роботи.

Отже, за актуальністю досліджуваної теми, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, об'ємом експериментального матеріалу, самостійного внеску дослідника і зроблених висновків дисертаційна робота на тему: «Чутливість міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії у щурів» відповідає спеціальності 091 – Біологія та 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 №44 від 12.01.2022 року, а її автор Струтинський Владислав Русланович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 – «Біологія».

Офіційний опонент:
провідний науковий співробітник
відділу біохімії м'язів
Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України,
доктор біологічних наук,
старший дослідник

Тетяна ВЕКЛІЧ

