

РЕЦЕНЗІЯ

провідного наукового співробітника відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника

Шиш Анжели Михайлівни на дисертаційну роботу

Струтинського Владислава Руслановича

«Чутливість міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії у щурів»

представлену на спеціалізовану вчену раду ID PhD 12947 Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Незважаючи на велику кількість досліджень порушення функції матки при системному запаленні, патогенний вплив ліпополісахариду, що є структурним компонентом стінки грамнегативних бактерій, на скоротливу діяльність міометрія та скоротливу активність окситоцину, як ключового регулятора пологів, вивчені недостатньо. Збереження фізіологічної функції матки ссавців є критичною умовою забезпечення репродуктивної здатності організму. Проте ендотоксин ліпополісахарид через Toll-подібні рецептори запускає запальні реакції, які посилюють продукцію цитокінів, хемокінів і спричиняють інфільтрацію лейкоцитів у тканину матки, що може спровокувати порушення імплантації і передчасні пологи. Водночас ліпополісахаридіндуковані оксисний стрес, дисфункція мітохондрій зі зниженням продукції АТФ та збільшенням утворення активних форм кисню, зміни у сигнальних шляхах регуляторних молекул, зокрема окситоцину, експресії білків і рецепторів значно ускладнюють функціонування матки. На сьогодні ці зміни та способи попередження і корекції порушень функції матки, зокрема її скоротливої активності, вивчені недостатньо. Отже, пошук нових

підходів до попередження та зменшення патогенного впливу ліпополісахариду на функцію матки є актуальним і важливим напрямком досліджень сучасної фізіології.

Вважаю, що дисертаційна робота Струтинського Владислава Руслановича «Чутливість міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії у щурів» є важливою та актуальною.

Наукова новизна отриманих результатів, теоретичне та практичне значення дослідження.

Дисертаційна робота Струтинського В. Р. безумовно має наукову новизну. Комплексний експериментальний підхід та якісне теоретичне обґрунтування дозволили автору зробити низку важливих висновків. Зокрема, вперше показано, що внутрішньоочеревинна ін'єкція ліпополісахариду щурам у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту у 4,6 рази збільшувала експресію окситоцинових рецепторів у тканині матки, що супроводжувалося значним підвищенням окситоциніндукованих амплітуди скорочень та базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки. Разом із цим, у тканині матки значно збільшувалися показники оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів, та активність індукцибельної NO-синтази і, навпаки, активність конститутивної NO-синтази були пригніченою. Ліпополісахарид втричі збільшував експресію антиоксидантного ферменту каталази та майже у 6 разів – H₂S-синтезуючого фермента цистатіонін-γ-ліази і у 2,4 раза субодиницю АТФ-чутливих калієвих каналів (K_{ATФ}-каналів) Kir6.1, яка характерна для каналів гладком'язових клітин. Внутрішньоочеревинне введення глутатіону у дозі 52 мг/кг двічі: за годину до ін'єкції ліпополісахариду, а також через добу, суттєво зменшувало значне підвищення окситоциніндукованої скоротливої активності міометрія матки через зменшення експресії окситоцинових рецепторів – амплітуда, частота скорочень та базальний тонус міометрія відновлювалися до контрольних значень. Глутатіон нормалізував експресію окситоцинових рецепторів, антиоксидантних та H₂S-синтезуючих ферментів, показники окисного стресу та активність NO-синтаз в тканині матки. Вперше

показано, що фармакологічний активатор K_{ATP} -каналів флокалін дозозалежно зменшував підвищену окситоцином скоротливу активність міометрія матки вже на тлі введеного ліпополісахариду, у щурів з експериментальною ендотоксемією, зокрема, приріст амплітуди окситоциніндукованих скорочень при додаванні флокаліну у концентрації 10 мкмоль/л зменшувався на 122%, частота скорочень – на 47%, а приріст базального тону – на 53%. Викладені в дисертаційній роботі результати досліджень свідчать про можливе застосування антиоксиданта глутатіону та активації K_{ATP} -каналів при ендотоксемії для попередження порушень репродуктивної функції тварин та можуть бути основою для створення нових підходів їх застосування в терапевтичних цілях.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в отриманні нових даних щодо попередження та зменшення патогенного впливу ліпополісахариду на функцію матки щурів. Збереження її фізіологічної функції, зокрема скоротливої активності гладких м'язів міометрія матки, є важливою умовою для забезпечення репродуктивної здатності савців. Викладені в дисертаційній роботі матеріали є підґрунтям для створення нових підходів до попередження та лікування індукованих ендотоксинами порушень репродуктивної функції тварин. В роботі показано, що як протектори можуть бути використані засоби, в основі яких лежить активація K_{ATP} -каналів сарколемальних і мітохондріальних мембран та ефекти глутатіону. Вагомим фактором на підтримку цього є природний механізм їх дії, оскільки глутатіон і K_{ATP} -канали є ендогенними механізмами захисту та регуляції гомеостазу.

Теоретичне значення результатів дослідження полягає в доповненні розуміння процесів патогенної дії ендотоксинів бактеріального походження, зокрема ліпополісахариду, на скоротливу функцію міометрія матки та можливих ендогенних механізмів протидії/захисту цьому. Можливе введення нового, отриманого автором в процесі виконання дисертаційної роботи, матеріалу в освітній процес, зокрема, у спецкурси та лекції для навчання студентів відповідного профілю, теж свідчить про теоретичне значення цієї роботи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи.

Дисертантом детально проаналізовано сучасний стан проблеми, проведено доскональний аналіз та критично оцінено наявні в науковій літературі дані щодо тематики дослідження. Отримані під час виконання дисертаційної роботи експериментальні результати та зроблені висновки цілком обґрунтовані, оскільки були отримані на достатній кількості експериментального матеріалу із застосуванням сучасних та адекватних методів дослідження, адекватних до об'єкта, предмета, мети і завдань дослідження. Отримані результати є логічно пов'язаними та достатніми для сформованих висновків. Загалом, отримані результати дисертаційного дослідження відповідають критеріям наукової новизни і є обґрунтованими.

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

Дослідження, представлені в дисертаційній роботі, були виконані у рамках проєктів відділу імунофізіології Інституту ім. О.О. Богомольця НАН України за наступними темами: 2020-2023рр., «Роль аларміну амфотерну, сиртуїнів та наночастинок металів за умов імуноіндукованих розладів жіночої репродуктивної системи» (номер реєстрації: ДР № 0119U103964) та 2024-2028 рр., «Механізми та шляхи корекції регульованої загибелі клітин імунної (тимуса і лімфатичних вузлів) та репродуктивної (яєчників і сім'яників) систем» (номер реєстрації: ДР № 0124U001370).

Структура, обсяг і повнота викладення матеріалів дисертації.

Дисертаційна робота написана українською мовою в академічному стилі, структура та зміст якої відповідають вимогам, затвердженим наказом МОН України від 12 січня 2017 року №40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». Анотація написана українською та англійською мовами з повноцінним описом суті дисертаційної роботи. Робота викладена на 171 сторінці,

із них основний текст на 124 сторінках, ілюстрована 45 рисунками, містить таблицю та посилання на 201 джерело актуальної фахової літератури.

Дисертаційна робота складається із анотації (на двох мовах), вступу, огляду літератури (що включає детальний аналіз сучасного стану проблеми та викладений на 33 сторінках), матеріалів і методів дослідження (які містять детальне викладення методології роботи, та матеріалів використаних в ході роботи), розділу результатів та їх обговорення, що містить 6 підрозділів (які включають в себе докладне викладення усіх отриманих в ході роботи результатів, викладених на 54 сторінках), узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури і додатку. Використана в дисертації література є сучасною та логічно пов'язаною з темою роботи.

Опрацьованість літературних джерел.

Автор 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 201 наукову публікацію.

Відповідність встановленим вимогам щодо оформлення

Представлена дисертаційна робота є завершеною науковою працею, написаною за традиційною схемою. Дисертація написана українською мовою на 171 сторінці, складається з анотації, змісту, списку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділу результатів та їх обговорення, що містить 6 підрозділів, узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури та додатка.

Викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях.

Результати дисертаційного дослідження опубліковані у 10 наукових працях. З яких, 5 статей у фахових журналах з переліку МОН України, індексованих у наукометричній базі даних наукових цитувань Scopus, які за класифікацією SCImago Journal Country & Rank відносяться до квартилю Q4, та 5 тез, одні з яких

опубліковані у фаховому журналі, що індексований у наукометричній базі даних Scopus, та має за класифікацією SCImago Journal Country & Rank кuartиль Q4, а також у 4-х збірниках тез конференцій. Загальна кількість публікацій згідно з правилами є достатньою для захисту дисертаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії з біології.

Академічна доброчесність

Робота Струтинського Владислава Руслановича пройшла перевірку на плагіат, що підтверджує дотримання автором принципів академічної доброчесності.

Запитання до дисертанта.

1. Чим обґрунтовано вибір саме такої дози ліпополісахариду та способу його введення експериментальним тваринам?
2. З якої причини в умовах ендотоксемії на скоротливу активність міометрія впливали саме через активацію АТФ-чутливих калієвих каналів? Чим зумовлений вибір флокаліну як активатора K_{ATP} -каналів?
3. Якими механізмами можна пояснити виявлений протекторний ефект глутатіону?
4. Чи здатен глутатіон впливати на систему K_{ATP} -каналів?
5. Які практичні рекомендації можна сформулювати на основі отриманих результатів: чи є більш перспективним фармакологічний підхід, спрямований на активацію K_{ATP} -каналів, чи застосування глутатіону як потенційного цитопротекторного засобу?

Зауваження до дисертації.

В роботі зустрічаються аббревіатури та скорочення на англійській мові, зокрема: цистатіонін- γ -ліаза (CSE), Toll-подібні рецептори (TLR), канали тимчасового рецепторного потенціалу (TRP), кіназа легкого ланцюга міозину (MLCK).

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

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Струтинського Владислава Руслановича «Чутливість міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії у щурів», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичним та практичним значенням, методичним рівнем, обсягом виконаних досліджень, ступенем обґрунтованості та достовірністю положень і висновків, 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 091 «Біологія» третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія», а її автор, Струтинський Владислав Русланович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Рецензент

Провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України,
кандидат біологічних наук



Анжела ШИШ