

**ВІДГУК****офіційного опонента на дисертацію****Насібян Ліліт Седраківни****«Механізм дії пептидоглікану Золотистого стафілококу на скоротливість****міометрія щурів» подану до захисту в спеціалізовану раду Д 26.198.01****при Інституті фізіології імені О.О. Богомольця НАН України****на здобуття наукового ступеня****кандидата біологічних наук за спеціальністю****03.00.13 – фізіологія людини і тварин****1. Актуальність теми дисертаційної роботи**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, Золотистий стафілокок є найбільш поширеною патогенною бактерією, яка колонізує близько третини популяції людей. Відповідно, Золотистий стафілокок спричиняє найбільш поширені випадки бактеріємії та інфекційних вражень тканин: ендокардити, запалення легень, остеоартрити, остеомиєліти та запалення м'яких тканин і шкіри. Особливо поширеними є стафілококові ускладнення після операцій з ендопротезування суглобів, які виникають у близько 2% прооперованих пацієнтів; аналогічна частота розвитку стафілокової інфекції характерна для інших типів імплантів, зокрема кардіостимуляторів і шунтів шлуночків, а також у випадку застосування судинних і епідуральних катетерів. У останні десятиріччя до епідеміологічних проблем, асоційованих зі стафілоковою бактеріємією, додалась нагальна проблема поширення метицилін-резистентних штамів Золотистого стафілококу.

Значна медико-соціальна проблема, пов'язана з безсимптомним носійством і бактеріємією Золотистого стафілокока, є індуковані токсичними продуктами цієї бактерії порушення фертильності і

безпліддя жінок, а також порушення виношування плоду підчас вагітності, викидні та передчасні пологи.

Тож для дисертаційного дослідження Ліліт Седраківною Насібян було обрано надзвичайно актуальний напрям – встановлення механізмів порушення контрактильної функції міометрія за дії ключової патологічної субстанції Золотистого стафілококу пептидоглікану, в умовах різного гормонального стану (невагітного, вагітного, моделей гіперестрогенії і прогестеронової псевдовагітності). У представленій автором дисертаційній роботі детально досліджено молекулярні механізми, за якими реалізуються активаційні впливи пептидоглікану на спонтанну скорочувальну активність гладеньком'язових клітин матки щурів.

## **2. Зв'язок теми з державними науковими програмами**

Дисертаційна робота Л.С. Насібян «Механізм дії пептидоглікану Золотистого стафілококу на скоротливість міометрія щурів» виконана в рамках тем наукових досліджень відділу нервово-м'язової фізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України («Фармакологічна модуляція механізмів збудження-гальмування гладеньких м'язів у нормі та патології», № держреєстрації 0110U004758; «Клітинні сигнальні системи в нормі та патології», № держреєстрації 0113U007273).

## **3. Наукова новизна і достовірність одержаних результатів**

Аналізуючи основні питання наукової новизни дисертаційної роботи Л.С. Насібян, маю відзначити, що дисертанткою вперше здійснене комплексне дослідження молекулярних механізмів впливу пептидоглікану Золотистого стафілококу саме та міоцити матки, в умовах відсутності впливу на скорочувальні реакції ендометрію. Також, що надзвичайно важливо, в даній роботі ми вперше маємо детальний аналіз механізмів, за якими реалізуються ефекти пептидоглікану в умовах різного гормонального стану міометрія (функціонального спокою, вагітності, псевдо вагітності та

гіперестрогенії). Крім різноманітних фармакофізіологічних моделей і експериментів, при здійсненні досліджень авторка активно використала кількісні методи аналізу даних із розрахунком комплексу механокінетичних параметрів скорочувальної активності міометрія.

У роботі авторки вперше, переконливо доведено, що модуляція скоротливості міометрія пептидогліканом Золотистого стафілококу обумовлюється змінами мобілізації іонів  $Ca^{2+}$  через  $IP_3$ -чутливі канали саркоплазматичного ретикулуму, а також надходження цих катіонів через потенціалкервані канали L-типу плазматичної мембрани.

Також Л.С. Набісян вперше довела принципове значення гетеротримерних  $G_i$ -протеїнів у реалізації ефектів пептидоглікану в гладеньком'язових клітинах матки. У дисертаційній роботі представлено новітні результати, які вказують на залучення циклооксигенази-2 у процесі модуляції пептидогліканом скорочувальної активності міометрія підчас вагітності.

#### **4. Практичне значення представленої роботи**

Дисертаційна робота Набісян Ліліт Седраківни «Механізм дії пептидоглікану Золотистого стафілококу на скоротливість міометрія щурів» має перш за все важливе прикладне значення, оскільки в ній чітко і аргументовано висвітлено механізми, за якими пептидоглікан Золотистого стафілококу спричиняє порушення скорочувальної активності міометрія за різних функціональних станів матки. Таким чином, результати дисертації можуть бути покладені в основу оптимізації медичних протоколів діагностування і терапії безпліддя, а також порушень моторики матки вагітних жінок, які мають інфекування Золотистим стафілококом.

Результати дисертаційної роботи Л.С. Набісян можуть бути також впроваджені в педагогічний процес вищих навчальних закладів біологічного й медичного спрямування.

## **5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертація виконана на достатньому експериментальному матеріалі за допомогою адекватних сучасних методик відповідно до мети та завдань роботи. Усі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають зі змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення.

Матеріали дисертаційної роботи Л.С. Набісян повністю висвітлені в 11 друкованих працях, з яких 5 – статті у фахових виданнях (причому 3 з них входять до міжнародної наукометричної бази даних SCOPUS). Матеріали дисертації представлені на 6 наукових конференціях в Україні та за кордоном.

Як свідчить аналіз представленої наукової праці, дисертація Набісян Ліліт Седраківни «Механізм дії пептидоглікану Золотистого стафілококу на скоротливість міометрія шурів» має класичну структуру та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, розділу результатів та обговорення, їхнього узагальнення та аналізу, висновків та списку використаних джерел. Автор проаналізувала значну кількість сучасних літературних джерел вітчизняної та зарубіжної літератури з названої проблеми (загальна кількість 140).

У розділі «Матеріали та методи дослідження» авторка науково обґрунтувала необхідність використання запропонованих методичних підходів, які є адекватними до основних вимог для наукових робіт та завдань роботи. Загалом експериментальний матеріал дисертації ілюстрований 39 рисунками та 4 таблицями.

Кожен пункт експериментального розділу закінчується короткими висновками. Загалом, результати наукової експертизи методичного та експериментального розділів роботи беззаперечно вказують на те, що Л.С. Набісян є кваліфікованим вченим-експериментатором і вона цілком здатна

вирішувати складні проблеми сучасної біологічної науки, зокрема в області фізіології людини і тварин та фармакології.

У заключному розділі «Узагальнення та аналіз результатів» автор послідовно аналізує результати власних експериментів, обговорюючи їх з урахуванням найбільш актуальної інформації наукових світових досліджень. Представлені в даному розділі матеріали мають безсумнівний теоретичний та практичний інтерес. Висновки є переважно чіткими та лаконічними. Зміст автореферату роботи Л.С. Набісян є ідентичним до основних положень дисертації.

У процесі ознайомлення з матеріалами дисертаційної роботи у мене виникли наступні дискусійні моменти і запитання:

1. Як Ви вважаєте, чи може пептидоглікан проникати досередини клітин гладеньких м'язів матки? У дисертаційній роботі переконливо доведено, що пептидоглікан Золотистого стафілококу модулює скоротливість міометрія, впливаючи на мобілізацію іонів  $Ca^{2+}$  з саркоплазматичного ретикулуму через  $IP_3$ -чутливі канали. Тож як, на Вашу думку, може здійснюватись передавання модуляторного сигналу пептидоглікану до саркоплазматичного ретикулуму?

2. Чи є ефекти аплікування пептидоглікану в умовах *in vitro* оборотними або частково оборотними?

3. Популяція людей вражається різними штамми Золотистого стафілококу. Тож чи можна механізми патологічної дії пептидоглікану, встановлені в Вашому дослідженні, перенести на різні штамми стафілококу?

4. Як Ви вважаєте, чи можуть бути залучені до дії пептидоглікану у міометрії ефекти зміни синтезу/концентрації оксиду азоту?

5. Як Ви вважаєте, чому відрізняються ефекти блокатора циклооксигенази-2 німесуліді щодо дії пептидоглікану на вагітний і невагітний міометрій?

6. Хотілося б бачити у підсумку дисертації більш чітко сформульовані перспективи і рекомендації впровадження результатів дисертації у медичну практику.

7. Робота містить певну кількість граматичних і стилістичних помилок.

**6. Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являють до наукового ступеня кандидата біологічних наук.**

Дисертація Набісян Ліліт Седраківни «Механізм дії пептидоглікану Золотистого стафілококу на скоротливість міометрія щурів» виконана у відділі нервово-м'язової фізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України і є завершеною дослідною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані експериментальні дані, що в сукупності є суттєвими для розуміння фізіологічних механізмів, за якими реалізуються активаційні впливи пептидоглікану на скорочувальну активність міометрія.

Дисертація Л.С. Набісян «Механізм дії пептидоглікану Золотистого стафілококу на скоротливість міометрія щурів» за своєю актуальністю, науковою новизною, практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю основних положень та висновків повністю відповідає вимогам п. 11 та п. 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567, які висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук зі спеціальності 03.00.13 – фізіологія людини і тварин.

Офіційний опонент,  
професор кафедри молекулярної  
біотехнології та біоінформатики  
Інституту високих технологій  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка МОН України,  
доктор біологічних наук, доцент



О.В. Цимбалюк