

Рецензія

провідного наукового співробітника відділу нервово-м'язової фізіології
Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України,
кандидата біологічних наук
Філіппова Ігоря Борисовича
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»

Ендотоксин є термостабільним компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій і характеризується високою біологічною активністю. За хімічною природою він являє собою ліпополісахарид (ЛПС), до складу якого входять ліпід А, олігосахаридне ядро та О-специфічний полісахаридний ланцюг. Саме ліпід А визначає основні токсичні та прозапальні властивості ЛПС. Після відкриття Toll-подібних рецепторів, насамперед TLR4, ЛПС почали розглядати не лише як фактор інфекційної патології, а й як важливий медіатор системного запалення, здатний впливати на функціональний стан різних органів і тканин.

Одним із чутливих до дії ЛПС органів є матка, нормальне функціонування якої значною мірою залежить від збереження спонтанної і викликанної скоротливої активності міометрія. Взаємодія ЛПС із Toll-подібними рецепторами клітин міометрія та імунокомпетентних клітин ініціює каскад внутрішньоклітинних сигнальних реакцій, що супроводжується активацією прозапальних цитокінів і хемокінів, розвитком лейкоцитарної інфільтрації, оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції. Сукупність цих змін призводить до порушення скоротливої функції матки та може сприяти розвитку репродуктивних ускладнень.

Особливого значення в цих процесах набуває система окситоцинової регуляції, оскільки окситоцин є ключовим гормональним регулятором скоротливої активності міометрія під час вагітності та пологів. Відомо, що ЛПС здатний модифікувати сигнальні й метаболічні шляхи, пов'язані з активацією рецепторів окситоцину, змінюючи чутливість міометрія до цього гормону та характер його скорочень. Однак молекулярні механізми цих порушень, а також можливості їх фармакологічної корекції залишаються недостатньо вивченими. Це визначає актуальність дослідження впливу ЛПС на функціональний стан матки для кращого розуміння патогенезу передчасних пологів і пошуку нових терапевтичних підходів.

Отже, дисертаційна робота Струтинського Владислава Руслановича «Чутливість міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії у щурів» є актуальною, своєчасною та має важливе теоретичне і практичне значення.

Наукова новизна отриманих результатів, теоретичне та практичне значення дослідження

Дисертаційна робота Струтинського Владислава Руслановича безперечно характеризується науковою новизною отриманих результатів. Уперше встановлено, що внутрішньоочеревинне введення самицям щурів ЛПС штама *Escherichia coli* в дозі 3 мг/кг за 24 години до експерименту суттєво посилювало окситоцин-індуковану скоротливу активність ізольованих смужок міометрія матки, що проявлялося збільшенням базального тонусу і амплітуди скорочень. Виявлені зміни асоціювалися зі зростанням більш ніж у чотири рази експресії окситоцинових рецепторів у тканині матки.

Показано, що за умов дії ЛПС в тканині матки значно підвищувався вміст маркерів оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів, зростала активність індукцйбельної NO-синтази, тоді як конститутивний синтез оксиду азоту пригнічувався. Одночасно ЛПС спричиняв триразове підвищення експресії антиоксидантного ферменту каталази, майже шестикратне збільшення експресії H₂S-синтезувального ферменту CSE (цистатіонін-γ-ліаза) та більш ніж дворазове зростання експресії Kir6.1-субодиниці K-АТР-каналів.

Уперше встановлено, що внутрішньоочеревинне введення глутатіону суттєво послаблювало окситоцин-індуковану скоротливу активність міометрія за умов експериментальної ендотоксемії. Зокрема, амплітуда та частота скорочень, а також базальний тонус міометрія відновлювалися до меж контрольних значень, що супроводжувалося нормалізацією експресії окситоцинових рецепторів. Крім того, глутатіон нормалізував експресію антиоксидантних і H₂S-синтезувальних ферментів, показники оксидативного стресу та активність NO-синтаз у тканині матки.

Також уперше показано, що активація K-АТР-каналів міометрія за допомогою флокаліну — фторвмісного активатора K-АТР-каналів — значно зменшувала окситоцин-індуковану скоротливу активність навіть за умов попереднього введення ліпополісахариду.

Отримані результати мають важливе теоретичне значення, оскільки поглиблюють сучасні уявлення про механізми порушення скоротливої функції матки за умов ендотоксемії та роль оксидативного стресу, системи NO, H₂S і K-АТР-каналів у регуляції чутливості міометрія до окситоцину. Одержані дані також свідчать про перспективність застосування антиоксидантів, зокрема

глутатіону, а також активаторів К-АТР-каналів для попередження або корекції порушень репродуктивної функції за умов запального процесу та ендотоксемії.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в отриманні, систематизації та теоретичному обґрунтуванні експериментальних даних щодо механізмів попередження та послаблення патогенного впливу ліпополісахариду на скоротливу функцію матки щурів. Збереження фізіологічного функціонування матки, зокрема скоротливої активності гладеньких м'язів міометрія, є необхідною умовою підтримання репродуктивної здатності ссавців.

Результати, наведені в дисертаційній роботі Струтинського Владислава Руслановича, свідчать про перспективність застосування антиоксиданта глутатіону та активатора К-АТР-каналів флокаліну для попередження ліпополісахарид-індукованих порушень репродуктивної функції. Отримані дані створюють підґрунтя для розроблення нових терапевтичних підходів, спрямованих на корекцію порушень функціонального стану матки за умов ендотоксемії та запального процесу. Важливим аспектом є те, що глутатіон і К-АТР-канали належать до ендогенних механізмів захисту та підтримання клітинного гомеостазу, що підвищує фізіологічну обґрунтованість запропонованих підходів.

Теоретичне значення одержаних результатів полягає в поглибленні сучасних уявлень про механізми регуляції скоротливої активності міометрія за умов ендотоксемії, а також про роль оксидативного стресу, системи оксиду азоту, H₂S-сигналінгу та К-АТР-каналів у підтриманні функціонального стану матки. Результати дослідження можуть бути використані в подальших експериментальних і фундаментальних наукових роботах, а також у навчальному процесі під час викладання фізіології, біофізики, фармакології та суміжних дисциплін, зокрема в лекційних курсах і спеціалізованих навчальних програмах для студентів відповідного профілю.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень і висновків дисертаційної роботи

Дисертантом проведено ґрунтовний аналіз сучасного стану досліджуваної проблеми та критично опрацьовано дані вітчизняної і зарубіжної наукової літератури за тематикою роботи. Наукові положення, результати та висновки дисертаційного дослідження є достатньо обґрунтованими та достовірними, оскільки базуються на значному обсязі експериментального матеріалу, отриманого із застосуванням сучасних, інформативних і методично адекватних підходів, що відповідають меті, завданням, об'єкту та предмету дослідження.

Отримані результати характеризуються внутрішньою логічною узгодженістю, взаємопов'язаністю та достатньою доказовістю для формулювання наведених у роботі висновків. Загалом, результати дисертаційної

роботи відповідають критеріям наукової новизни, є валідними, статистично та методологічно обґрунтованими.

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

Дослідження, представлені в дисертаційній роботі Струтинського Владислава Руслановича, виконувалися в межах наукових проєктів відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за такими темами: 2020–2023 рр. — «Роль аларміну амфотерину, сиртуїнів та наночастинок металів за умов імуноіндукованих розладів жіночої репродуктивної системи» (номер державної реєстрації ДР № 0119U103964);

2024–2028 рр. — «Механізми та шляхи корекції регульованої загибелі клітин імунної (тимуса і лімфатичних вузлів) та репродуктивної (яєчників і сім'яників) систем» (номер державної реєстрації ДР № 0124U001370).

Структура, обсяг і повнота викладення матеріалів дисертації

Дисертаційна робота написана українською мовою в академічному науковому стилі. Її структура та зміст відповідають вимогам, затвердженим наказом МОН України від 12 січня 2017 року № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». Анотацію подано українською та англійською мовами; вона повною мірою відображає зміст і основні результати дослідження.

Робота викладена на 171 сторінці, з яких 124 сторінки становлять основний текст. Список використаних джерел налічує 201 найменування сучасної фахової літератури.

Структурно дисертація складається з анотації (двома мовами), вступу (10 сторінок), огляду літератури (33 сторінки), у якому наведено ґрунтовний аналіз сучасного стану проблеми, розділу «Матеріали і методи дослідження» (10 сторінок) із детальним описом застосованих методичних підходів, розділу результатів дослідження та їх обговорення, що містить шість підрозділів і викладений на 54 сторінках, узагальнення результатів дослідження (14 сторінок), висновків, списку використаної літератури та додатків.

Використані літературні джерела є сучасними, релевантними тематиці дослідження та органічно інтегрованими в текст роботи. Дисертація належно ілюстрована та документована, містить 45 рисунків і одну таблицю, що сприяє кращому сприйняттю та інтерпретації отриманих результатів.

Опрацьованість літературних джерел

Струтинський Владислав Русланович опрацював значний обсяг сучасної наукової літератури, присвяченої проблематиці дослідження, що підтверджується змістовним і ґрунтовним оглядом літератури. Переважна більшість використаних джерел належить до останніх років, що свідчить про актуальність та сучасний рівень проведеного аналізу. Літературні джерела більш

раннього періоду представлені переважно фундаментальними роботами, які мають визначальне значення для формування сучасних уявлень щодо досліджуваної проблеми.

Під час виконання та оформлення дисертаційної роботи автором опрацьовано 201 наукову публікацію, що свідчить про високий рівень обізнаності дисертанта зі станом сучасних досліджень у відповідній галузі.

Відповідність установленим вимогам щодо оформлення дисертації

Представлена дисертаційна робота є завершеною самостійною науковою працею, оформленою відповідно до загальноприйнятої структури дисертаційних досліджень. Дисертацію написано українською мовою; її загальний обсяг становить 171 сторінку.

Робота складається з анотації, змісту, списку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», розділу результатів дослідження та їх обговорення, який містить шість підрозділів, узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури та додатків.

Структура дисертації є логічною, послідовною та повною, а оформлення роботи відповідає чинним вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Викладення матеріалів дисертації в наукових публікаціях

Основні результати дисертаційного дослідження достатньою мірою висвітлені в наукових публікаціях автора. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з яких 5 статей — у фахових наукових виданнях, включених до переліку МОН України та індексованих у наукометричній базі даних Scopus. Відповідно до класифікації SCImago Journal & Country Rank зазначені видання належать до квартиля Q4.

Крім того, результати дослідження апробовані у 5 тезах доповідей, одна з яких опублікована у фаховому виданні, індексованому в базі даних Scopus та віднесеному до квартиля Q4 за класифікацією SCImago Journal & Country Rank, а також у чотирьох збірниках матеріалів наукових конференцій.

Загальна кількість і рівень наукових публікацій відповідають установленим вимогам щодо апробації результатів дисертаційної роботи та є достатніми для подання дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю «Біологія».

Академічна доброчесність

Дисертаційна робота Струтинського Владислава Руслановича пройшла перевірку на наявність текстових запозичень, результати якої підтверджують дотримання автором принципів академічної доброчесності. Порушень

академічної етики, ознак плагіату чи некоректного використання результатів інших дослідників у роботі не виявлено.

Запитання до дисертанта

1. В огляді літератури недостатньо повно висвітлено питання ролі спонтанної та індукованої скоротливої активності у забезпеченні функціонального стану матки, а також їх значення за фізіологічних і патологічних умов.
2. Назвіть, будь ласка, шляхи розвитку ендотоксимії.
3. Чим обґрунтований вибір флокаліну як фармакологічного інструменту для модуляції К-АТР-каналів у дослідженні скоротливої активності міометрія в умовах ендотоксемії та якими фармакологічними властивостями він відрізняється від інших активаторів К-АТР-каналів?
4. Яким чином зміни редокс-стану клітини, активність К-АТР-каналів та Ca^{2+} -сигналізація інтегруються в єдину регуляторну вісь скоротливої активності міометрія і як флокалін модифікує цей контур?
5. Які органи ускладнення спричиняє нелікована ендотоксемія матки?

Зауваження до дисертації

1. Насамперед привертає увагу дещо надмірний обсяг розділу «Огляд літератури». Водночас це свідчить про ґрунтовне опрацювання дисертантом сучасного стану наукової проблеми та прагнення всебічно висвітлити досліджуване питання.
2. У дисертаційній роботі використано значну кількість абревіатур, що певною мірою ускладнює сприйняття матеріалу. Терміни, які застосовуються у тексті нечасто, доцільно подавати без скорочень.

Окремі зауваження, що виникають під час ознайомлення з дисертаційною роботою, мають переважно дискусійний або рекомендаційний характер і стосуються окремих аспектів інтерпретації результатів та оформлення матеріалу. Водночас вони не знижують наукової цінності проведеного дослідження, не впливають на достовірність отриманих результатів, обґрунтованість висновків і загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Струтинського Владислава Руслановича «Чутливість міометрія матки до окситоцину при експериментальній ендотоксемії у щурів», подана на здобуття ступеня доктора філософії, за актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, обсягом та рівнем виконаних досліджень, ступенем обґрунтованості наукових положень і висновків, а також за структурою та оформленням повною мірою 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 року № 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, а також вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Дисертаційна робота відповідає напрямку наукових досліджень освітньо-наукової програми за спеціальністю 091 «Біологія» третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у галузі знань 09 «Біологія», а її автор — Струтинський Владислав Русланович — заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія».

Рецензен

провідний науковий співробітник
відділу нервово-м'язової фізіології
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України,
кандидат біологічних наук



Ігор ФІЛІПОВ

