

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора Коваленка Станіслава Олександровича, на дисертаційну роботу Федічкіної Раїси Андріївни на тему: **«РОЛЬ РІЗНИХ ШЛЯХІВ МЕТАБОЛІЗМУ L-ЦИСТЕЇНУ В РЕАКЦІЯХ СЕРЦЯ НА НАВАНТАЖЕННЯ»**, що подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин до спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

1. Актуальність обраної теми.

Дисертаційна робота Федічкіної Р.А. присвячена дослідженню функціонування насосної функції серця, ефективність котрої у великій мірі визначає стан здоров'я, якість та тривалість життя людини, є індикатором стану організму в цілому. Найбільш актуальним та перспективним є з'ясування молекулярних механізмів діяльності цього органу за різних умов та станів, що може покращити їх діагностику та коригування.

Показано, що для ефективного функціонування серця та його реакцій на навантаження є нормальна продукція NO, що опосередковує реалізацію механізму Франка-Старлінга. Разом з цим встановлено зв'язок NO з іншим газовим трансмітером сірководнем (H_2S). В свою чергу для H_2S у серцево-судинній системі синтезується за допомогою ензимів цистатіон-гама-ліазою та 3- меркаптопіруват-сульфур-трансферазою важливим субстратом для котрих є L-цистеїн. Втім систематичних досліджень молекулярних механізмів впливу L-цистеїну на ефективність рекцій серця та зміни його метаболізму на різні навантаження не було проведено.

Актуальним є і дослідження шляхів метаболізму L-цистеїну в умовах ішемії-реперфузії серця тварин, що є моделлю інфаркту та ішемічної хвороби серця. З'ясування їх закономірностей може дозволити знайти та запропонувати методики зменшення чи нівелювання таких патологічних порушень.

Все це і зумовило актуальність дисертаційної роботи Федічкіної Р.А.

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

Автор дисертаційного дослідження є співвиконавцем тем «Вивчення ролі мітохондрій в реакціях серцево-судинної системи при різних функціональних станах організму» (2010- 2013, № держ.реєстрації 0109U005359), «Дослідження ролі сигнальних сполук сірки в реакціях

серцево-судинної системи щурів при різних станах організму» (2014-2018, № держ. реєстрації 0113U007276), «Дослідження ролі систем сірководню і глутатіону в серцево-судинній реактивності в нормі і патології» (2019-2023, № держ. реєстрації 0118U007352). Тематика дослідження повністю відповідає науковому напрямку відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України та наукового керівника.

3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Основні результати досліджень автора обґрунтовані достатньою для аргументованих висновків кількістю якісно проведених експериментальних досліджень.

Федічкіна Р.А. чітко окреслила мету та завдання дослідження. Варто відмітити, що завдання дослідження, положення наукової новизни і висновки дисертації є логічно взаємопов'язаними. Основні етапи виконання дисертаційного дослідження здійснені автором самостійно.

Дисертаційна робота Федічкіної Р.А. є оригінальною науковою працею, яка виконана на належному методичному та теоретичному рівнях. Робота має послідовну та логічну структуру і є комплексним та завершеним науковим дослідженням. Зміст роботи та багатогранність висвітленої проблеми свідчать про високий рівень наукової компетентності автора.

Викладене вище свідчить про обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, що викладено у дисертаційній роботі Федічкіної Р.А.

4. Достовірність основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, проведених наукових досліджень та одержаних результатів.

Сформульовані Федічкіною Р.А. основні наукові положення та висновки ґрунтуються на використанні адекватних щодо поставлених завдань методів та методик дослідження, таких як: перфузія коронарних судин ізольованого серця щурів за методом Лангендорфа та реєстрація скоротливої активності лівого шлуночка в умовах навантаження серця об'ємом та моделювання ішемії-реперфузії; вимірювання парціального тиску кисню, розрахунок артеріо-венозної різниці, споживання кисню і кисневої вартості роботи серця; спектрофотометричне дослідження відтікаючих від ізольованого серця розчинів; спектрофотометричне визначення показників оксидативного та нітрозативного стресу, а також вмісту H₂S в тканинах серця; кількісне визначення вмісту глутатіонів відновленого та окисленого в тканинах серця за допомогою кінетичної реакції. Автор використала

параметричні та непараметричні статистичні методи обробки результатів досліджень. Це дозволило провести кваліфіковані адекватні поставленим задачам вимірювання.

Перераховане вище дозволяє оцінити одержані результати, основні наукові положення та висновки глибоких за змістом досліджень Федічкіної Р.А. як достовірні.

Експерименти проводили у відповідності до загальноприйнятих біотичних вимог.

5. Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів.

У дисертаційній роботі Федічкіної Р.А. сформульовано та обґрунтовано ряд положень, висновків і пропозицій, які відзначаються науковою новизною та мають практичну спрямованість. Наукові положення сформульовані автором самостійно та відображають особистий внесок дисертанта у розвиток біологічної науки.

Автором вперше продемонстровано можливість стимуляції ендогенного синтезу глутатіону з амінокислоти L-цистеїну за умови інгібування пропаргілгліцином перетворення L-цистеїну на H_2S . Комбінація пропаргілгліцину+L-цистеїну мала потужний кардіопротекторний ефект в умовах ішемії-реперфузії, що проявлялось в повному відновленні функції серця. Введення препарату екзогенного глутатіону підчас реперфузії зменшувало постішемичне порушення функції серця, а стимуляція ендогенного синтезу глутатіону шляхом модуляції метаболізму L-цистеїну можливе та має великий науковий та клінічний потенціал в умовах ішемічного пошкодження міокарду.

6. Практичне значення одержаних результатів.

Отримані в дисертаційному дослідженні закономірності можуть бути використані в подальших дослідженнях для розробки кардіопротекторних препаратів для клінічного застосування в умовах оперативного втручання на серці та інших органах та лікування ішемічних станів.

7. Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях та в авторефераті.

За результатами дослідження 19 наукових праць, у тому числі 6 статей у фахових наукових журналах, 2 патенти на корисну модель, 13 тез доповідей конференцій. Публікації та автореферат у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи. Основні наукові положення дисертаційного

дослідження повністю викладені у представлених публікаціях та обговорені на наукових зібраннях.

Всі розділи автореферату повторюють матеріали дисертаційної роботи, де автором чітко, послідовно у лаконічній формі викладені основні положення, висновки та одержані результати дослідження. Автореферат дисертації оформлений згідно вимог МОН України.

Матеріали дисертаційної роботи Федічкіної Р.А. пройшли апробацію на конференціях.

8. Структура дисертації.

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, результатів досліджень та їх обговорення, заключного розділу і списку використаної літератури з 141 найменування. Роботу викладено на 135 сторінках (112 – основного тексту) та ілюстровано 32 рисунками і 7 таблицями.

Текст дисертації викладений державною мовою. Стиль дисертації відповідає вимогам, що висуваються до наукових праць такого рівня, а також відзначається логічністю, послідовністю, системністю, обґрунтованістю. Структура дисертації цілком узгоджується з її назвою, метою і завданнями дослідження. Зміст та результати роботи відповідають паспорту спеціальності 03.00.13 – фізіологія людини і тварин.

В огляді літератури надано логічний та структурований аналіз сучасних наукових публікацій із досліджуваної проблеми. Автор узагальнив існуючі відомості та показав перспективи подальших досліджень за проблемою дисертації.

У розділі «Матеріали і методи досліджень» описана загальна організація вимірювань, використані методики та апаратура, методи статистичної обробки експериментальних даних. Всі застосовані методи та методики є об'єктивними, відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

У розділі результатів власних досліджень логічно, структуровано викладені отримані дисертантом результати. Перший підрозділ цього розділу присвячений дослідженню впливу L-цистеїну та модуляції його метаболізму на реакцію серця на навантаження. У другому підрозділі представлені особливості впливу L-цистеїну та модуляції шляхів його метаболізму на відновлення функції серця та зміну кисневих показників міокарда без та в умовах ішемії-реперфузії. З третього по десятий – містить детальні дослідження молекулярних механізмів впливу L-цистеїну на міокард за

різних умов. Рівень викладення та аналізу матеріалу у цих розділах вказує на належний рівень фахової підготовки дисертанта.

9. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Оцінюючи в цілому дисертаційне дослідження позитивно, слід зазначити, що серйозних недоліків, що ставлять під сумнів одержані дисертантом основні висновки, дисертаційна робота не містить. Втім, в роботі наявні деякі моменти дискусійного характеру.

1. У роботі реєстрували зміни тиску у порожнині лівого шлуночка ($T_{\text{шл}}$) та швидкість його зміни dP/dt_{max} і dP/dt_{min} . В підрозділі 3.1 динаміка даних по першому показнику при експериментальних впливах показана. Втім не проаналізовано швидкість змін тиску (котрі більш важливі для змін оцінки функціонального стану серця).
2. Чим обумовлена величина градації збільшення об'єму лівого шлуночка при дослідженні реакцій серця на навантаження об'ємом. Адже виходячи з даних рис. 3.1-3.3 зростання систолічного тиску до виходу на плато при цьому спостерігалось вже на першому-другому підвищенні об'єму. Далі при підвищенні об'єму (5-6 разів) реєстрували плато чи зниження цього показника.
3. При непараметричному розподілі даних в роботі представлені середні значення показників, хоча доцільніше для оцінки центральної тенденції вибірок при цьому використовувати їх медіани.
4. На стор. 4 тексту дисертації вказано, що за результатами дисертаційної роботи опубліковано 21 наукова праця, у тому числі 5 (3 опубліковані, 2 на розгляді) статей у фахових наукових журналах. Втім на момент подачі на рецензування були опубліковані всі статті по дисертаційній роботі.

Викладені зауваження та запитання не носять принципового характеру, не знижують позитивної оцінки дисертації у цілому, а також розроблених автором основних наукових положень, висновків та одержаних результатів проведених досліджень.

Висновок

Дисертаційна робота Федічкіної Р.А. «Роль різних шляхів метаболізму І-цистеїну в реакціях серця на навантаження» є завершеним, оригінальним, самостійним науковим дослідженням, що висвітлює актуальну тему і має вагоме теоретичне та практичне значення. За рівнем наукової новизни наведені у дисертаційній роботі результати відповідають вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук.

Тема роботи, об'єкт та предмет дослідження, її зміст, а також положення та висновки відповідають паспорту спеціальності 03.00.13 – фізіологія людини і тварин. У дисертаційній роботі містяться раніше не захищені наукові положення.

Таким чином, на підставі аналізу дисертації Федічкіної Р.А., автореферату дисертації, публікацій дисертанта у фахових наукових виданнях можна зробити висновок, що дисертаційна робота виконана на належному теоретичному і методичному рівнях, відповідає вимогам щодо дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук, зокрема пп. 9, 11-13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з постановами КМ за № 656 від 19.08.2015 р., за № 1159 від 30.12.2015 р. та за № 167 від 6.03. 2019 р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин.

Офіційний опонент –

доктор біологічних наук, професор,
професор кафедри анатомії, фізіології та
фізичної реабілітації

Черкаського національного університету
імені Богдана Хмельницького



С.О. Коваленко

Підпис С.О. Коваленка засвідчую:

Проректор з наукової, інноваційної
та міжнародної діяльності
професор



С.В. Корновенко