

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Драчука Костянтина Олеговича «Роль сірководню в порушенні функції серця і судин при старінні», яка подана до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.198.01 при Інституті фізіології імені О.О. Богомольця НАН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

1. Актуальність обраної теми дисертації.

В останні десятиліття спостерігається збільшення кількості людей похилого і старечого віку в загальній структурі населення. Згідно з прогнозами ООН, з 2010 до 2050 р. кількість людей віком понад 85 років збільшиться більше ніж втричі. Старіння населення спонукає до більш детального вивчення патогенезу захворювань, які традиційно асоціюються з віковими змінами, таких як, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання тощо.

Кінець ХХ століття був ознаменований рядом відкриттів у медицині, що спонукали до перегляду механізмів розвитку вже досить добре вивчених патологій. Одним із таких відкриттів стало встановлення ролі ендотеліальної дисфункції в патогенезі серцево-судинних захворювань і, зокрема, ІХС, артеріальної гіпертензії, тромбозів. Відомо, що ендотеліальна дисфункція значною мірою пов'язана із абсолютним або відносним дефіцитом ендотеліального оксиду азоту (NO), який може бути зумовлений зниженням його синтезу за участі ендотеліальної NO-синтази, нестачею субстрату чи кофактора для синтезу NO, інактивацією NO вільними радикалами кисню, синтезом ендогенних інгібіторів NO-синтаз. Усе це послаблює дію оксиду азоту на гладенькі м'язи судин і призводить до зміни співвідношення NO і ендотеліальних вазоконстрикторних факторів, наслідком чого є порушення регуляції судинного тонуусу і розвиток захворювань серцево-судинної системи. Останнім часом велике значення в регуляції функції ендотелію надають

сірководню, проте віковий аспект цієї проблеми не знайшов належного висвітлення в літературі.

Враховуючи вагому патогенетичну роль дисфункції ендотелію в розвитку асоційованої з віком патології серцево-судинної системи, корекція ендотеліальної дисфункції є новим напрямком їх профілактики та лікування. Однак, це питання потребує подальшого дослідження з врахуванням вікових особливостей розвитку ендотеліальної дисфункції, зокрема, участі у її формуванні змін вмісту сірководню.

Таким чином, дисертаційна робота Драчука К.О., яка присвячена встановленню ролі змін сірководню в порушенні функцій серця і судин при старінні, є актуальною для патологічної фізіології і медицини. Її вирішення сприятиме формуванню нових підходів і розробці нових фармакологічних засобів для корекції асоційованих з віком порушень діяльності серцево-судинної системи, зокрема ендотеліальної дисфункції.

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

Дисертаційну роботу виконано в рамках наукової тематики відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України: «Дослідження ролі сигнальних сполук сірки в реакціях серцево-судинної системи щурів при різних станах організму», 2014-2018рр. (№ держреєстрації 0113U007276) та «Вивчення ролі мітохондрій в реакціях серцево-судинної системи при різних функціональних станах організму», 2010-2014рр. (№ держреєстрації 0109U005359). Дисертант був виконавцем фрагментів цих досліджень.

3. Наукова новизна та теоретична цінність дослідження.

Драчуком К.О. вперше проведено комплексне дослідження показників оксидативного/нітрозативного стресу і конститутивного синтезу NO в тканинах серцево-судинної системи у тварин різного віку. Вперше встановлено, що у старих тварин внаслідок зменшення активності ферменту 3-меркаптопіруват-

сульфуртрансфери відбувається зниження синтезу сірководню, що сприяє розвитку оксидативного і нітрозативного стресу.

З іншого боку, показана здатність донора сірководню гідросульфід натрію (NaHS) і блокатора цистатіонін- γ -ліази (пропаргілгліцину) збільшувати вміст сірководню в тканинах серцево-судинної системи у старих тварин. Останнє супроводжується послабленням оксидативного/нітрозативного стресу та відновленням спряженого стану конститутивної NO-синтази. Наслідком цього є суттєве покращення ендотелійзалежного розслаблення гладеньких м'язів аорти і діастолічної функції серця.

Драчуком К.О. було вперше показано, що парадоксальна здатність пропаргілгліцину збільшувати вміст сірководню у старих тварин обумовлена зростанням активності іншого H_2S -синтезуючого ферменту – 3-меркаптопіруват-сульфуртрансфери.

Дисертантом було запропоновано індекс для оцінки стану спряження конститутивної NO-синтази.

Таким чином, одержані результати, безумовно, розширюють існуючі уявлення про патофізіологічні механізми розвитку порушень функцій серця і судин при старінні, а також обґрунтовують використання для корекції цих порушень препаратів, що підвищують синтез сірководню.

4. Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення роботи полягає у встановленні протекторної дії донора сірководню (NaHS) і блокатора цистатіонін- γ -ліази (пропаргілгліцину) на ендотелій-залежне розслаблення гладеньких м'язів аорти і діастолічну функцію серця старих щурів. На підставі отриманих результатів, NaHS і пропаргілгліцин можуть бути взяті за основу при розробці профілактично-лікувальних засобів для терапії серцево-судинних захворювань.

Важливо відмітити і той факт, що отримані дані можуть бути активно впроваджені у науково-дослідну роботу і навчальний процес у вищих медичних навчальних закладах України.

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

Обґрунтованість та достовірність основних положень, висновків і рекомендацій дисертаційного дослідження підтверджується достатнім обсягом експериментальних спостережень (140 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар, у тому числі 45 осіб молодого (6-8 міс.) і 95 осіб старого віку (22-24 міс), використанням сучасних фізіологічних (реєстрація скорочувальної активності м'язових препаратів аорти методом тензометрії, вимірювання показників кардіогемодинаміки *in vivo*) та біохімічних (спектрофотометричне визначення вмісту сірководню і показників, що характеризують інтенсивність оксидативного/нітрозативного стресу та конститутивного синтезу оксиду азоту) методів, результатами ретельно проведеного статистичного аналізу даних.

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

За результатами дослідження опубліковано 20 наукових праць, у переліку яких 10 наукових статей у фахових виданнях України та закордоном, 10 публікацій у матеріалах національних та міжнародних з'їздів і конференцій. В цих публікаціях повною мірою висвітлені основні результати, положення і висновки дисертаційного дослідження. Всі розділи автореферату відповідають матеріалам дисертаційної роботи. У ньому автором чітко, послідовно та лаконічно викладені основні положення, результати та висновки дослідження. Автореферат дисертації оформлений згідно сучасних вимог ДАК України.

7. Структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 138 сторінках друкованого тексту за загальноприйнятим для наукових робіт планом. Текст дисертації складається зі вступу, огляду літератури, розділу «матеріали та методи досліджень», розділу з результатами власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів,

висновків та списку літератури. Список використаних джерел містить 327 наукових праць, з них 20 кирилицею і 307 латиницею. Текст містить 15 таблиць і 27 рисунків.

У вступі дисертантом обґрунтовано актуальність обраного напрямку і теми дослідження, зазначено його наукову новизну та практичне значення, сформульовано мету роботи і задачі для її вирішення.

Огляд літератури виявляє глибоку обізнаність Драчука К.О. відносно найважливіших аспектів досліджуваної проблеми. Він дає повне уявлення про роль сірководню в організмі, його значення у функціонуванні серцево-судинної системи. В огляді також детально розкрито основні положення вільно-радикальної теорії старіння, наведено характеристику порушень діяльності серця і судин при старінні.

В розділі 2 подано загальний план дослідження, детально описано використані у роботі фізіологічні, біохімічні методи дослідження та вказано, яким чином проведено статистичну обробку даних.

В розділі 3 представлені результати досліджень по впливу донору сірководню (NaHS) і інгібітора активності цистатіонін- α -ліази (пропаргілгліцину) на ендотелій-залежне розслаблення гладеньких м'язів аорти і показників кардіогемодинаміки у старих щурів, а також на показники оксидативного/нітрозативного стресу і конститутивного синтезу NO в тканинах аорти, препаратах мітохондрій і гомогенаті тканин серця старих щурів. Встановлено, що як NaHS, так і пропаргілгліцин суттєво покращують ендотелій-залежне розслаблення гладеньких м'язів аорти і діастолічну функцію серця у старих щурів. Це обумовлено їх здатністю збільшувати в досліджуваних тканинах вміст сірководню, що супроводжується пригніченням оксидативного/нітрозативного стресу, відновленням спряженого стану конститутивної NO-синтази та посиленням конститутивного синтезу NO.

В розділі 4 проведено аналіз і узагальнення отриманих даних. Наведено схему патогенезу порушень ендотелій-залежного розслаблення судин і діастолічної функції серця при старінні і роль змін сірководню у розвитку

вказаних порушень.

На підставі результатів досліджень зроблено 8 висновків, які відображають суть наукової роботи і повністю відповідають меті та поставленим завданням.

Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

8. Дискусійні питання та зауваження, що виникли при аналізі дисертації та автореферату.

Дисертаційна робота написана досить лаконічно, послідовно із чітким і логічним викладенням матеріалу, текст роботи добре структурований. Але при рецензуванні дисертації виникли деякі зауваження і запитання дискусійного характеру:

1. На мою думку в огляді літератури варто було обмежитись описом лише вільно-радикальної теорії старіння, адже інші, вказані Вами, не мають суттєвого відношення до теми дисертаційної роботи.

2. Чи не вважаєте Ви, що більш доцільно було б проводити фізіологічні дослідження на судинах опору, а не на аорті?

3. Яким чином пропаргілгліцин міг викликати односпрямовані ефекти з донором сірководню?

4. Чи досліджували Ви в своїй роботі вплив субстрату синтезу сірководню L-цистеїну, окремо або одночасно із блокатором синтезу сірководню пропаргілгліцином?

Проте зроблені зауваження не стосуються суті роботи і мають переважно рекомендаційний характер. Вони не знижують наукової і практичної цінності дисертаційної роботи Драчука Костянтина Олеговича.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Драчука Костянтина Олеговича на тему «Роль сірководню в порушенні функцій серця і судин при старінні» є самостійно виконаною, завершеною науковою роботою, в якій отримані нові науково

обґрунтовані дані, що демонструють здатність донору сірководню (гідросульфід натрію) і пропаргілгліцину суттєво відновлювати ендотелій-залежне розслаблення гладеньких м'язів аорти і діастолічну функцію серця старих щурів, а також розкрито механізми цих ефектів. За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною значимістю, обсягом обстежень та високим методичним рівнем дослідження дисертаційна робота відповідає вимогам п.11 "Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а Драчук К.О. заслуговує на присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент –

заступник директора з наукової роботи

ДУ «Інститут геронтології ім.

Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,

провідний науковий співробітник

відділу клінічної фізіології та

патології внутрішніх органів,

доктор медичних наук, професор

Шатило В. Б.

Підпис проф. Шатило В.Б. засвідчую:

Начальник
відділу кадрів