

Відзив

офіційного опонента на дисертаційну роботу Яремчук Ольги Зеновіївни
«Механізми дії модуляторів системи нітроген оксиду за умов
експериментального антифосфоліпідного синдрому»
подану на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук
зі спеціальності 03.00.04 – біохімія.

Актуальність. Дисертаційна робота присвячена актуальному питанню сучасної біохімії та медицини – особливостям розвитку та прогресування антифосфоліпідного синдрому та методам його корекції.

Сучасний стан даної проблеми свідчить, що важливим і перспективним напрямом наукових досліджень є з'ясування механізмів реалізації дії модуляторів синтезу нітроген оксиду за умов антифосфоліпідного синдрому та пошук ефективних засобів для корекції ускладнень, що виникають. Встановлення молекулярних механізмів, зокрема ролі системи нітроген оксиду у розвитку антифосфоліпідного синдрому, та пошук ефективних методів корекції ускладнень, які виникають при цьому, є актуальною проблемою. Недостатність та суперечливість літературних даних щодо ролі системи нітроген оксиду у розвитку антифосфоліпідного синдрому та його ускладнень спонукала до проведення досліджень з метою з'ясування ступеня залученості цієї системи до механізмів розвитку антифосфоліпідного синдрому на моделі вагітних та невагітних мишей, а також до вивчення механізмів ураження мозочка, півкуль головного мозку, печінки та нирок при антифосфоліпідному синдромі.

Зважаючи на все вищезазначене, актуальність теми дисертаційної роботи Яремчук Ольги Зеновіївни жодних сумнівів чи заперечень не викликає.

Дисертаційна робота має традиційну структуру, викладена українською мовою на 392 сторінках тексту і складається зі вступу, 5 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень), аналізу та обговорення результатів досліджень, висновків, списку

використаних літературних джерел, котрий містить 422 посилання (277 джерел латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 29 таблицями і 72 рисунками.

Вступ написаний за стандартним принципом і містить всі необхідні підрозділи згідно встановлених вимог – актуальність теми, мету та задачі дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів.

Огляд літератури представлений одним розділом і присвячений аналізу сучасних даних стосовно молекулярних механізмів розвитку антифосфоліпідного синдрому. У огляді наведено сучасні уявлення щодо ролі ендотелію та системи нітроген оксиду в патогенезі антифосфоліпідного синдрому, залученості антифосфоліпідних антитіл у механізми розвитку тромбозу судин при антифосфоліпідному синдромі та під час вагітності, дисрегуляції цитокінового балансу як одного із факторів розвитку антифосфоліпідного синдрому та реалізації апоптозу за даної патології впливу нітроген оксиду на процеси апоптозу. Проведений огляд літературних даних свідчить про наукову ерудицію автора у досліджуваній проблемі, глибокі знання та вміння аналізувати дані літератури, а також підтверджує актуальність та наукову новизну дисертації.

У другому розділі дисертації докладно і чітко описано об'єкти, матеріали та методи досліджень. Робота виконана на сучасному високому науково-методичному рівні з використанням досить інформативних методів електрофоретичного та імунохімічного аналізів, а також спектрофотометричних, методів та методів мікроскопії. Біохімічні методи, які використовувались, точні, надійні і сучасні. Отримані результати належним чином статистично опрацьовані.

Результати власних досліджень представлені у наступних 3-5 розділах дисертаційної роботи та повністю відповідають завданням, які були поставлені здобувачем для досягнення мети роботи. Як згадувалось вище, основною метою роботи було встановити роль системи нітроген оксиду в механізмах розвитку антифосфоліпідного синдрому у вагітних і невагітних мишей та з'ясувати механізми дії попередника нітроген оксиду L-аргініну та інгібітора

індуцибельної ізоформи NO-синтази аміногуанідину за умов антифосфоліпідного синдрому.

На першому етапі роботи автор детально досліджує зміни метаболічних процесів у вагітних та невагітних мишей при антифосфоліпідному синдромі. На другому етапі роботи проводиться експериментальне вивчення впливу модуляторів синтезу нітроген оксиду на стан мозку, печінки та нирок при експериментальному антифосфоліпідному синдромі. Наступний етап роботи включає дослідження морфологічних та субмікроскопічних змін у печінці та нирках при експериментальному антифосфоліпідному синдромі та застосуванні модуляторів синтезу нітроген оксиду.

Результати цих досліджень дозволили автору вперше отримати нові дані та конкретизувати існуючі уявлення про роль системи NO і механізми дії модуляторів синтезу NO за умов антифосфоліпідного синдрому до та під час вагітності в мишей лінії BALB/c. Дослідження, що були проведені, дали змогу отримати низку нових даних.

Так, вперше встановлено механізми впливу попередника синтезу NO L-аргініну та інгібітора індуцибельної ізоформи NO-синтази аміногуанідину на розвиток ендотеліальної дисфункції у вагітних та невагітних мишей лінії BALB/c за умов антифосфоліпідного синдрому. Вперше досліджено роль системи NO в механізмах ураження головного мозку, печінки і нирок вагітних та невагітних мишей за умов антифосфоліпідного синдрому. Встановлено, що при цьому синдромі виникає відносна недостатність NO, індукованого ендотеліальною ізоформою NO-синтази, на тлі загального гіперпродукування NO, який синтезується під впливом індуцибельної NO синтази. Вперше доведено, що комбіноване застосування попередника синтезу NO L-аргініну та інгібітора індуцибельної NO синтази аміногуанідину переважає за своїм позитивним впливом на стан системи NO їх окреме введення у вагітних та невагітних мишей за умов антифосфоліпідного синдрому. Вперше досліджено зміни вмісту нейроспецифічних протеїнів гліального фібрилярного кислого протеїну та основного протеїну мієліну у мозочку і півкулях головного мозку за умов експериментального антифосфоліпідного синдрому. Вперше показано, що

за дії L-аргініну у печінці вагітних та невагітних мишей з антифосфоліпідним синдромом знижується вміст каспази-3 і β -актину. Доведено, що при комбінованому застосуванні L-аргініну та аміногуанідину проявляються їх виражені антиоксидантні, гепато- та нефропротекторні властивості за умов антифосфоліпідного синдрому у вагітних та невагітних мишей.

На основі проведеної роботи дисертантом сформульовано 12 висновків, які витікають із фактичного матеріалу і відповідають завданням, що були поставлені при її плануванні.

Оцінюючи позитивно дисертацію слід відмітити деякі недоліки та дискусійні питання:

1. Що відомо про появу в кровотоці антитіл до певних факторів системи гемостазу за розвитку антифосфоліпідного синдрому?
2. Який механізм підвищення концентрації фібриногену за розвитку антифосфоліпідного синдрому?
3. Чи дозволять результати Вашої дисертаційної роботи скорегувати лікування пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом?
4. Було б доцільно для наочності певні результати дослідження представити у вигляді рисунків.
5. В тексті дисертаційної роботи зустрічаються невдалі вислови, є певні інформаційні перевантаження рисунків та таблиць.

Висловлені в ході рецензування зауваження та побажання не мають принципового характеру, не знижують наукового рівня роботи та не впливають на загальну позитивну оцінку наукового змісту дисертації.

Результати дисертації були представлені в доповідях на профільних з'їздах та конференціях. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 40 наукових праць, у тому числі 18 статей – у фахових виданнях України, 6 – у журналах, що входять до наукометричної бази Scopus, 2 – у журналах, які входять до наукометричної бази Web of Science, 7 – у закордонних виданнях, 1 – патент на корисну модель, 14 – у матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів.

Висновок. За актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичною та практичною значимістю, об'ємом досліджень, вірогідністю результатів та сформульованими висновками дисертаційна робота Яремчук Ольги Зеновіївни на тему «Механізми дії модуляторів системи нітроген оксиду за умов експериментального антифосфоліпідного синдрому» відповідає вимогам п.п. 9, 10, 12 та п. 13 „Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), які висуваються до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія.

Доктор біологічних наук,
професор,
завідувач кафедри біохімії
ННЦ «Інститут біології та медицини»
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка



Савчук О.М.

Підпис
Вчений секретар
Караульни Н.В.
04.03.2021

