

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи  
Полтавського державного  
медичного університету

професор  І. М. Кайдашев  
«» 2021 р.

**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА  
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

за результатами фахового семінару при Полтавському державному  
медичному університеті щодо попередньої експертизи дисертаційної  
роботи аспіранта очної (денної) форми навчання

**Боряк Христини Радиславівни**

за темою «Фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції  
STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування  
підвищеної маси тіла»,

поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 – Медицина

(протокол № 367 від 27 травня 2021 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Міщенко І.В.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

**На засіданні були присутні:** співробітники кафедри патофізіології: завідувач кафедри, д.мед.н., професор Костенко В.О., к.мед.н., доцент Денисенко С.В., к.мед.н., доцент Міщенко А.В., співробітники кафедри біологічної та біоорганічної хімії: завідувач кафедри, д.мед.н., професор Непорада К.С., д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г.; співробітники кафедри фізіології: завідувач кафедри, д.мед.н., професор Міщенко І.В., д.мед.н., професор Весніна Л.Е., д.мед.н., професор Запорожець Т.М., к.б.н., доцент Соколенко В.М, к.б.н. Мамонтова Т.В., к.мед.н. Сухомлин Т.А.; завідувач кафедри гігієни та екології, д.мед.н., професор Катрушов О.В.; завідувач кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією, к.мед.н., доцент Луценко Р.В., завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2, д.мед.н., професор Ліхачов В.К.; співробітник кафедри сімейної медицини і терапії, к.мед.н. доцент Кир'ян О.А.; директор НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики к.мед.н., ст.н.сп. Шликова О.А.

**Всього присутніх:** 16 осіб.

#### **Порядок денний:**

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспіранта очної (денної) форми навчання кафедри фізіології Боряк Христини Радиславівни за темою «Фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Української медичної стоматологічної академії (протокол № 6 від 24 жовтня 2017 року).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор Весніна Людмила Едуардівна, професор кафедри фізіології Полтавського державного медичного університету.

**Рецензенти:**

Костенко Віталій Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 3 публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Мамонтова Тетяна Василівна, кандидат біологічних наук, викладач кафедри фізіології Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 3 публікації у виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

**Слухали:** доповідь аспіранта кафедри фізіології Боряк Христини Радиславівни.

Текст доповіді:

Високоповажний пане голову! Вельмишановні учасники семінару!

Всесвітня організація охорони здоров'я визнала ожиріння новою неінфекційною епідемією нашого часу. Станом на лютий 2020 року понад 1,9

мільярда дорослих у світі мали підвищену масу тіла, а понад 650 мільйонів страждали ожирінням. В Україні від підвищення маси тіла страждає кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік.

Збільшення кількості метаболічно активної жирової тканини при підвищенні маси тіла та розвитку ожиріння призводить до формування хронічного системного запалення низької інтенсивності та значної інфільтрації жирової тканини макрофагами. Ключову роль в процесі поляризації макрофагів відіграють перетворювачі сигналів та активатори транскрипції STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). З поляризацією макрофагів за фенотипом M1 пов'язаний STAT1, з активацією макрофагів M2 під час імунної реакції пов'язаний STAT6. Однак їх роль в процесі поляризації макрофагів у осіб з підвищеною масою тіла достеменно не відома.

Мета дослідження - визначення фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла.

Завдання дослідження:

1. Визначити показники антропометрії, стану серцево-судинної системи, вегетативної регуляції та якості життя у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.
2. Визначити особливості харчової поведінки та відповідності калорійності добового раціону енергетичним потребам у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.
3. Дослідити рівень експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб досліджуваних груп в досліді *in vitro* в залежності від маси тіла.
4. Визначити поляризаційний профіль моноцитів/макрофагів за продукцією про- та протизапальних цитокінів у супернатанті клітин в досліді *in vitro*.
5. Дослідити рівень цитокінів та маркера запалення у сироватці крові осіб досліджуваних груп.

6. Визначити взаємозв'язки рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб досліджуваних груп із рівнем про- та протизапальних цитокінів.

Дизайн дослідження:

У дослідженні взяли участь 84 особи чоловічої і жіночої статі віком 18-25 років. Скринінг осіб був проведений на основі результатів карти спостережень.

За індексом маси тіла (ІМТ) особи були розподілені на 2 групи, з нормальною масою тіла 44 особи по 22 особи чоловічої та жіночої статі, і з підвищеною масою тіла 40 осіб по 20 чоловіків і 20 жінок. На 1 етапі було проведено визначення антропометричних показників, показників серцево-судинної системи, анкетування з використанням опитувальників.

На наступному етапі була проведена рандомізація з формуванням груп по 10 осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.

На 2 етапі проведено виділення моноцитів периферичної крові та їх стимуляція. Проведено визначення показників експресії генів та цитокінів в супернатанті клітин і сироватці крові.

Використані в роботі методи дослідження представлені на слайді.

За результатами антропометричних досліджень у осіб з підвищеною масою тіла чоловічої та жіночої статі виявлено достовірне підвищення маси тіла, ІМТ, окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, суми трьох складок, %ЖМТ у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Дослідження показників серцево-судинної системи показали у осіб з підвищеною масою тіла чоловічої та жіночої статі достовірне підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) в стані спокою і після фізичного навантаження у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Після проби з фізичним навантаженням у осіб з підвищеною масою тіла обох статей індекс Кердо становив  $\geq +31$ , що свідчить про виражену симпатикотонію.

Нами був виявлений негативний вплив підвищення маси тіла на якість життя за даними опитувальника SF-36. У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла достовірно знижувались усі показники, які об'єднані у шкалу фізичного компоненту здоров'я.

У жінок – психічного компоненту у порівнянні з даними показниками у осіб з нормальною масою тіла.

За даними опитувальника DEBQ виявлені зміни харчової поведінки у 79,55% осіб з нормальною масою тіла і у 90% осіб з підвищеною масою. У осіб з нормальною масою тіла переважав обмежувальний тип харчової поведінки, у осіб з підвищеною - екстернальний і емоційний типи.

У осіб обох статей з підвищеною масою тіла відмічено достовірне підвищення енергетичної цінності харчового раціону у робочий і вихідний дні у порівнянні з контрольною групою.

Дослідження показників рівня експресії генів показали, що стимуляція моноцитів периферичної крові *in vitro* ліпополісахаридом (LPS) і гамма інтерфероном ( $\gamma$ IFN), та інтерлейкіном-4 (IL-4) призводить до достовірного підвищення рівня експресії генів stat1 та stat6 у осіб обох груп.

У осіб обох груп на 3 добу інкубації виявлено достовірно вищий рівень експресії генів stat1 і stat6 в клітинах, стимульованих IL-4 у порівнянні з показниками експресії в нестимульованих клітинах і клітинах, стимульованих LPS та  $\gamma$ IFN.

На 7 добу інкубації у осіб з нормальною масою тіла достовірно вищий рівень експресії stat1 був виявлений в клітинах, стимульованих LPS і  $\gamma$ IFN, у порівнянні з нестимульованими клітинами і клітинами, стимульованими IL-4.

У осіб з підвищеною масою тіла достовірно вищий рівень експресії stat1 був виявлений в клітинах, стимульованих IL-4.

Достовірно вищий рівень експресії гена stat6 на 7 добу інкубації у осіб обох груп був визначений у клітинах, стимульованих IL-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами і клітинами, стимульованими LPS та  $\gamma$ IFN.

При порівнянні даних показників між групами нами було виявлено, що у осіб з підвищеною масою тіла визначається достовірно вищий на 99,77% рівень експресії гена *stat1* у макрофагах, стимульованих ІЛ-4 на 7 добу інкубації у порівнянні з особами з нормальною масою.

У осіб з підвищеною масою тіла достовірно вищий рівень експресії гена *stat6* був визначений у нестимульованих клітинах та клітинах, стимульованих за обома фенотипами на 3 добу інкубації у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Нами було виявлено зниження показника співвідношення експресії генів *stat1/stat6* в динаміці інкубації у осіб з нормальною масою тіла.

На 3 добу інкубації співвідношення *stat1/stat6* було достовірно нижче на 23,91% у макрофагах, стимульованих LPS та  $\gamma$ IFN, на 7 добу інкубації достовірно нижче на 43,34% у макрофагах, стимульованих ІЛ-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами та на 30,45% у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та  $\gamma$ IFN.

У осіб з підвищеною масою тіла співвідношення *stat1/stat6* в динаміці інкубації та при порівнянні між групами достовірно не змінювалось.

Визначення концентрації ІЛ-6 в супернатанті клітин показало, що продукція ІЛ-6 макрофагами переважає за умов стимуляції LPS та  $\gamma$ IFN у клітинах осіб обох груп, але достовірно вищою є у осіб з підвищеною масою тіла.

Достовірних відмінностей рівня TGF $\beta$ 1 в супернатанті клітин осіб досліджуваних груп виявлено не було.

Рівень вчСРБ у сироватці крові осіб з підвищеною масою тіла був достовірно вищий на 79,62% у порівнянні з показниками групи з нормальною масою тіла.

Достовірних відмінностей рівня TGF $\beta$ 1 між досліджуваними групами виявлено не було.

Аналіз взаємозв'язків показників експресії генів *stat1* і *stat6* та показників рівня цитокінів у осіб з нормальною масою тіла визначив формування

негативних зв'язків: експресії stat6 та рівня IL-6 в супернатанті при стимуляції IL-4 7 діб, експресії stat6 та рівня TGF $\beta$ 1 в супернатанті при стимуляції IL-4 7 діб та позитивних IL-6 в супернатанті при стимуляції LPS та  $\gamma$ IFN 7 діб та рівня вчСРБ в сироватці.

У осіб з підвищеною масою тіла аналіз виявив формування негативних зв'язків: експресії stat1 та рівня TGF $\beta$ 1 в супернатанті при стимуляції LPS та  $\gamma$ IFN 7 діб, експресії stat1 при стимуляції IL-4 3 доби та рівня TGF $\beta$ 1 в сироватці, та позитивних: експресії stat1 та рівня TGF $\beta$ 1 в супернатанті при стимуляції IL-4 7 діб, експресії stat1 при стимуляції LPS та  $\gamma$ IFN 3 доби та рівня TGF $\beta$ 1 в сироватці.

Таким чином, за умов надлишкового надходження нутрієнтів та формуванні підвищеної маси тіла відбувається достовірне підвищення рівня експресії генів stat1 і stat6 у клітинах, стимульованих за M2 фенотипом.

Активація сигнальних мереж, які опосередковують формування про- та протизапальних фенотипів є можливим відображенням стану прекодиціювання моноцитів периферичної крові на фоні підвищеного надходження нутрієнтів. Подальше формування напряму поляризації залежить від розвитку низькоінтенсивного запалення в жировій тканині, ознаки якого за даними рівня цитокінів та вчСРБ присутні у осіб з підвищеною масою тіла.

За змінених умов енергетичного дисбалансу фенотип M2 макрофагів реалізує процеси взаємодії сигнальних мереж, які є відповідальними за формування про- та протизапального фенотипу. Можливий рівень взаємодії знаходиться між PPAR $\gamma$  та ядерним фактором транскрипції NF- $\kappa$ B.

На висновках дозвольте не зупинятися, оскільки вони роздані учасникам семінару.

Дякую за увагу!

**Рецензенти** надали позитивні рецензії.

Були задані питання, на які дисертант надав вичерпну відповідь.

**В дискусії взяли участь:** директор НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, к.мед.н., ст.н.сп. Шликова О.А.,



доцент кафедри фізіології, к.б.н., доцент Соколенко В.М, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2, д.мед.н., професор Ліхачов В.К., завідувач кафедри біологічної та біоорганічної хімії, д.мед.н., професор Непорада К.С., завідувач кафедри патофізіології, д.мед.н., професор Костенко В.О., завідувач кафедри фізіології, д.мед.н., професор Міщенко І.В.

**1. Актуальність теми.** Актуальність обраної теми дослідження зумовлена світовою пандемією підвищення маси тіла та ожиріння, яка визначається порушенням енергетичного балансу, обміну речовин, надмірним відкладенням жиру в тканинах, що призводить до хронічних захворювань і смертності. Накопичення метаболічно активної жирової тканини призводить до хронічного системного запалення низької інтенсивності та інфільтрації жирової тканини макрофагами. Збільшення кількості макрофагів при підвищенні маси тіла супроводжується змінами їх функціональних властивостей та домінуванням макрофагів субпопуляції M1. В процесі поляризації макрофагів ключову роль відіграють представники родини факторів транскрипції STAT (перетворювачі сигналів та активатори транскрипції). Поляризація макрофагів за M1 фенотипом пов'язана зі STAT1, тоді як STAT6 пов'язана з макрофагами M2. Однак їх роль в процесі поляризації макрофагів у осіб з підвищеною масою тіла достеменно не відома.

Тому дисертаційне дослідження Боряк Х.Р. є актуальним та відповідає сучасним напрямкам медичної науки.

**2. Тема дисертації** на здобуття наукового ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету Української медичної стоматологічної академії (протокол № 4 від 30 листопада 2017 року) та засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Української медичної стоматологічної академії (протокол № 6 від 24 жовтня 2017 року).

**3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи.** Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Полтавського державного медичного університету «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1

та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла», № ДР 0117U005252 та «Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розвитку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування, що скерована на ці процеси», № ДР 0120U101166.

**4. Особистий внесок здобувача у дисертації.** Дисертаційна робота є особистою завершеною працею автора.

Автором самостійно вибраний напрям досліджень, проведений патентно-інформаційний пошук, обґрунтовані актуальність, наукова новизна та практична значимість. Разом із науковим керівником визначено мету, завдання роботи, розроблений дизайн дослідження, підготовані та оприлюднені друковані наукові праці, що відображають результати роботи.

Автором особисто проведено формування досліджуваних груп, визначення антропометричних показників, показників серцево-судинної системи, опитування та оцінка їх результатів, проведено виділення, культивування і стимуляція моноцитів/макрофагів периферичної крові. На базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики спільно із співробітниками виконані лабораторні методи дослідження.

Автором особисто проведена статистична обробка матеріалу, разом із науковим керівником проаналізовані результати дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Усі розділи дисертаційної роботи автором підготовлені і оформлені самостійно.

**5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.** Дисертаційна робота Боряк Христини Радиславівни виконана з використанням антропометричних, функціональних методів дослідження, анкетування з використанням опитувальників, а також експериментальних, лабораторних і статистичних методів. У дисертаційній роботі взяли участь 84 особи, кількість досліджуваних осіб достатня для отримання достовірних

результатів дослідження. Методи дослідження є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх достовірність не викликає сумнівів.

**6. Характеристика первинної документації.** Комісія, затверджена наказом № 2-н від 17 травня 2021 року у складі Міщенко Ігоря Віталійовича, д.мед.н., професора, завідувача кафедри фізіології (голова комісії), Шликової Оксани Анатоліївни, к.мед.н, ст.н.сп., директора НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, Ємченко Яни Олександрівни, к.мед.н, доцента, завідувача кафедри шкірних та венеричних хвороб, Скрипник Валентини Павлівни, головного метролога академії, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Боряк Христини Радиславівни та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено.

**7. Висновок комісії з питань біомедичної етики.** Комісія з етичних питань та біоетики Української медичної стоматологічної академії на засіданні (протокол № 192 від 24.03.2021 р.) постановила: наукові дослідження, проведені Боряк Христиною Радиславівною, відповідають загальноприйнятим морально-етичним нормам, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої гідності учасників дослідження та вимогам законодавчих документів України.

Проведені дослідження відповідають сучасним науковим стандартам. Робота виконана на високому кваліфікаційному рівні, дотримані передбачені заходи із забезпечення безпеки та гуманного ставлення до пацієнтів.

Експериментальні дослідження відповідають вимогам Хельсінкської декларації прав людини; Конвенції ради Європи щодо прав людини і біомедицини; Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї, вимогам Міжнародних рекомендацій з проведення медико-біологічних досліджень;

вимогам Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» № 286 від 27.12.2001 р. зі змінами, вимогам Наказів МОЗ України, а також вимогам Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу вченого України.

**8. Наукова новизна роботи.** Вперше визначена фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла. Вперше визначений рівень експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, які знаходяться на різних етапах активації в залежності від маси тіла.

Вперше визначено, що стимуляція моноцитів периферичної крові LPS і  $\gamma$ IFN, та IL-4 призводить до достовірного підвищення рівня експресії генів stat1 та stat6 у осіб обох груп. Найбільший приріст рівня експресії обох досліджуваних генів відбувається за умов стимуляції моноцитів IL-4.

Вперше показано, що у осіб з нормальною масою на 7 добу інкубації достовірно вищий рівень експресії stat1 спостерігається за умов стимуляції клітин LPS та  $\gamma$ IFN. У осіб з підвищеною масою тіла на 7 добу інкубації найбільш високий рівень експресії stat1 спостерігається у клітинах, стимульованих IL-4 ( $(0,1291 \pm 0,031)2^{-\Delta Ct}$  проти  $(0,2579 \pm 0,0523)2^{-\Delta Ct}$ ,  $p = 0,0498$ ). Вперше виявлено, що у осіб обох досліджуваних груп експресія гена stat6 на 3 та 7 добу інкубації достовірно вище у макрофагах, стимульованих IL-4 у порівнянні з клітинами, стимульованими LPS та  $\gamma$ IFN.

Вперше з'ясовано, що у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою визначається достовірно вищий на 99,77% рівень експресії гена stat1 у макрофагах, стимульованих IL-4 на 7 добу інкубації. У осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою спостерігається достовірно вищий рівень експресії гена stat6 на 56,25% в нестимульованих клітинах, на 58,62% в макрофагах, стимульованих LPS та  $\gamma$ IFN і на 75% в макрофагах, стимульованих IL-4 на 3 добу інкубації.

Вперше виявлено зниження показника співвідношення експресії генів *stat1/stat6* в динаміці інкубації у осіб з нормальною масою тіла. Показано, що на 3 добу інкубації співвідношення *stat1/stat6* достовірно нижче на 23,91% у макрофагах, стимульованих LPS та  $\gamma$ IFN у порівнянні з нестимульованими клітинами, на 7 добу інкубації достовірно нижче на 43,34% у макрофагах, стимульованих IL-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами та на 30,45% у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та  $\gamma$ IFN.

Вперше показано, що продукція IL-6 макрофагами переважає за умов стимуляції LPS та  $\gamma$ IFN у клітинах осіб обох груп, але є достовірно вищою у осіб з підвищеною масою тіла. У осіб з нормальною масою визначено формування негативних кореляційних зв'язків між рівнем експресії *stat6* та рівнем IL-6 у клітинах, стимульованих IL-4 7 діб.

Вперше виявлено достовірне зниження рівня продукції TGF $\beta$ 1 за умов стимуляції клітин LPS та  $\gamma$ IFN та негативні зв'язки між рівнем експресії *stat6* та рівнем TGF $\beta$ 1 у супернатанті клітин, стимульованих IL-4 у осіб з нормальною масою тіла. У осіб з підвищеною масою виявлені позитивні зв'язки між експресією *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та  $\gamma$ IFN та IL-4 7 діб та рівня TGF $\beta$ 1 у супернатанті клітин, стимульованих за відповідним фенотипом.

Доповнені дані стосовно достовірно вищого рівня вчСРБ у сироватці крові осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з показниками групи з нормальною масою та формування позитивного зв'язку між рівнем IL-6 у супернатанті клітин, стимульованих LPS та  $\gamma$ IFN та вчСРБ в сироватці осіб з нормальною масою.

Отримані додаткові дані взаємозв'язку реакції серцево-судинної системи та вегетативної регуляції на фізичне навантаження у осіб з підвищеною масою тіла, зокрема, домінування симпатичних впливів вегетативної нервової системи.

Поглиблено розуміння негативного впливу підвищення маси тіла на якість життя, що опосередковано достовірним зниженням усіх показників

шкали фізичного компоненту здоров'я у осіб чоловічої статі, та психічного компоненту у осіб жіночої з підвищеною масою тіла.

Доповнені дані стосовно змін харчової поведінки у 79,55% осіб з нормальною масою тіла і у 90% осіб з підвищеною масою з переважанням обмежувального типу харчової поведінки у осіб з нормальною масою тіла, екстернального і емоційного типу у осіб з підвищеною масою.

Отримані додаткові дані стосовно формування енергетичного дисбалансу з достовірним підвищенням енергетичної цінності харчового раціону у порівнянні з рекомендованим добовим споживанням енергії у осіб з підвищеною масою тіла, який характеризується переважним споживанням жирів особами чоловічої статі та жирів і вуглеводів особами жіночої статі з підвищеною масою тіла.

**9. Теоретичне значення.** Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням, присвяченим вирішенню важливої наукової задачі визначення фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла.

**10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 195 сторінках комп'ютерного набору, містить 40 таблиць та 8 рисунків. Складається з анотації українською та англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, двох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 246 джерело – 47 кирилицею та 199 латиницею, 2 додатки.

Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 із змінами, внесеними Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 р.

**11. Практичне значення роботи.** Новітні дані стосовно залежності рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, які знаходяться на різних етапах активації від маси тіла доповнюють знання стосовно патогенезу розвитку низькоінтенсивного системного запалення при підвищенні маси тіла та ожирінні.

Визначення даних показників є можливим раннім діагностичним критерієм виявлення процесів прекодиціювання моноцитів з формуванням прозапального фенотипу. Подальше дослідження експресії і балансу факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів надасть можливість для розробки профілактичних заходів, спрямованих на профілактику захворювань, пов'язаних з підвищенням маси тіла і ожирінням.

Результати роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрах фізіології та патофізіології Полтавського державного медичного університету, кафедрі нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедрі фізіології Дніпропетровського державного медичного університету, кафедрі фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету, кафедрі фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

## **12. Повнота опублікування результатів дисертації.**

За темою дисертації опубліковано 13 друкованих праць, з яких 5 статей (з них 3 – у фахових виданнях України, затверджених Міністерством освіти і науки України, 1 стаття у українському виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 1 стаття – у виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus та знаходиться на території Євросоюзу (Польща)), 8 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій.

Дисертація повністю відповідає вимогам щодо оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40

та змінами, внесеними Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

**13. Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на наукових форумах: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2018» (Полтава, 2018), Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019), XVII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку» (Вінниця, 2020), XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2020), Міжнародній науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (Полтава, 2020), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2020), конференції - фестивалі молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2021), III науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 2021).

#### **14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей впливу підвищення маси тіла у молодому віці на якість життя. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(4(4)):390-4. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
2. Боряк ХР. Визначення зв'язку реакції серцево-судинної системи та вегетативної регуляції на фізичне навантаження у осіб з різною масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):108-13. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*



3. Vesnina LE, Boriak KhR, Sokolenko VM. Assessment of the dietary energy intake of young people with normal weight and overweight. Світ медицини та біології. 2020;3(73):27-32. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
4. Boriak KhR, Vesnina LE. Relationship of the eating behavior features with anthropometric indicators and energy value of the diet in young people with normal weight and overweight. Wiadomości Lekarskie.2020;LXXIII(12(1)):2586-90. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
5. Boriak KhR, Shlykova OA, Izmailova OV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Overweight in young people contributes to the expression of stat1 and stat6 genes in the peripheral blood monocytes, stimulated by IL-4. Проблеми екології та медицини. 2021;25(1-2):62-71. *(Здобувачем проведено експеримент, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Боряк ХР, Весніна ЛЕ, Колінько ЛМ. Вплив підвищення маси тіла у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018»: тези доповідей; 2018;16 листопада; Полтава. Полтава; 2018. с. 43. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
7. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Особливості впливу підвищення маси тіла на показники якості життя молодих осіб. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених: тези доповідей; 2019; 15-17 квітня; Тернопіль. Тернопіль, Укрмедкнига;2019.с. 286-7. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
8. Боряк ХР. Визначення взаємозв'язку калорійності харчового раціону з антропометричними показниками і станом серцево-судинної системи у жінок молодого віку. Матеріали XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку»: тези

доповідей; 2020;8-10 квітня; Вінниця. Вінниця; 2020. с. 484. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

9. Боряк ХР. Особливості харчового раціону чоловіків молодого віку з різною масою тіла. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених: тези доповідей; 2020;3-15 квітня; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 210. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

10. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок особливостей харчової поведінки та якості життя у молодих жінок із різною масою тіла. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини»: тези доповідей; 2020;22-23 жовтня; Полтава. Полтава; 2020. с. 9-11. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

11. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження та стану вегетативної нервової системи у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2020;27 листопада; Полтава. Полтава; 2020. с. 33. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

12. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок антропометричних показників та особливостей харчової поведінки з рівнем СРБ і TGF-  $\beta$ 1 у молодих осіб із різною масою тіла. Збірник матеріалів конференції- фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»: тези доповідей; 2021 січ. 18-20; Харків. Харків; 2021. с.16-18. *(Здобувачем проведено експеримент, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

13. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей експресії генів stat1 і stat6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові в залежності від маси тіла.

Збірник матеріалів III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»: тези доповідей; 2021 трав. 12; Харків. Харків; 2021. с.43. (*Здобувачем проведено експеримент, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку*).

**15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту.** Дисертаційна робота Боряк Христини Радиславівни відповідає спеціальності 222 – Медицина.

**16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо.** Боряк Христина Радиславівна, 1989 року народження, освіта вища. В 2013 році закінчила Вищий державний навчальний заклад «Українська медична стоматологічна академія» де отримала повну вищу освіту за спеціальністю «Лікувальна справа». З серпня 2013 року по червень 2015 року пройшла інтернатуру на базі Комунального закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2 м. Полтава», за спеціальністю «Загальна практика сімейна медицина» та отримала сертифікат лікаря-спеціаліста. Протягом 2015 року працювала в Комунальному закладі «Новосанжарський центр первинної медико-санітарної допомоги» Новосанжарської районної ради на посаді лікаря загальної практики сімейної медицини. З вересня 2015 року по серпень 2017 року проходила підготовку в клінічній ординатурі при Вищому державному навчальному закладі «Українська медична стоматологічна академія» на кафедрі сімейної медицини і терапії. З вересня 2017 року навчається в очній аспірантурі на кафедрі фізіології. З 2018 року викладач кафедри фізіології.

За період навчання у аспірантурі здобувач набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо - науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті за спеціальністю 222 – Медицина, оволоділа необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії

компетентностями, технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментів, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оглядових та оригінальних публікацій, оформлення дисертаційної роботи.

Постійно поглиблює свої знання з фізіології та суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників академії та студентів.

### **17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.**

Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Полтавському державному медичному університеті текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України. Публікації та дисертаційна робота Боряк Х.Р. «Фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла» не містять виявлених текстових та інших запозичень.

### **ПОСТАНОВИЛИ:**

На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота очного аспіранта Боряк Христини Радиславівни за темою «Фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у з'ясуванні механізмів фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації

макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла у осіб молодого віку. Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р. № 167 та може бути представлена до офіційного захисту за спеціальністю 222 - Медицина.

Висновок прийнято одногосно.

Голова фахового семінару,

д.мед.н., професор



I.V. Міщенко

Секретар фахового семінару,

к.б.н., доцент



V.M. Соколенко

Рецензенти:

д.мед.н., професор



V.O. Костенко

к.б.н., викладач



T.V. Мамонтова