

ВІДГУК

офіційного опонента в.о. завідувача кафедри фізіології та патофізіології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кандидата медичних наук, доцента Савки Юліанни Михайлівни на дисертаційну роботу Боряк Христини Радиславівни «Фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла», подану до вченої ради ДФ 44.601.026 Полтавського державного медичного університету, що утворена наказом МОН України № 965 від 03.09.2021 року, на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми дисертації

В останні роки увагу дослідників привертає питання визначення процесу поляризації макрофагів, як окремої ланки тканинного гомеостазу та патогенезу патологічних станів. Важлива роль поляризації макрофагів при метаболічних порушеннях. Зокрема, підвищення маси тіла та ожиріння супроводжуються дисбалансом у співвідношенні M1/M2 макрофагів, із підвищенням рівня «прозапальних» макрофагів M1 та зниженням «протизапальних» макрофагів M2, що призводить до хронічного запалення і поширення метаболічної дисфункції.

Відомо, що ключову роль в процесі поляризації макрофагів відіграє сімейство факторів транскрипції STATs (перетворювачі сигналів та активатори транскрипції). Вони відіграють центральну роль у запальних реакціях, стимулюються цитокінами та інтерфероном, що регулюють експресію багатьох білків, беруть участь у запаленні. Враховуючи наявність формування дисбалансу у співвідношенні M1/M2 макрофагів із підвищенням «прозапальної» фракції M1 за умов метаболічної дисфункції, зокрема, підвищеного рівня надходження нутрієнтів, цілком вірогідним є участь ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 у зміні напрямку процесу поляризації за таких умов.

На сьогодні є недостатньо дослідженим яким чином зміна балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 опосередковує процес поляризації моноцитів/макрофагів за фізіологічних умов та за умов підвищеного надходження нутрієнтів.

Враховуючи те, що проблема підвищеної маси тіла у осіб молодого віку прогресує з кожним днем, обрана дисертантом тема є актуальною, а процеси, які відіграють центральну роль у запальних реакціях, потребують детального вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація 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.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації

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» виконана на належному науково-методичному рівні.

Відповідно до дизайну дисертаційного дослідження скринінг осіб проводився на основі карт спостережень, для дослідження були відібрані 84 особи чоловічої та жіночої статі віком 18-25 років. Розподіл по групам проводили відповідно до величини індексу маси тіла. До контрольної групи з нормальною масою тіла увійшли 22 юнака та 22 дівчини, до групи з

підвищеною масою тіла 20 юнаків та 20 дівчат. Співставлення груп відповідало правилам проведення наукових досліджень. Дисертантом при виконанні роботи було дотримано морально-етичні норми та основні положення з питань біоетики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Для досягнення мети були проведені методи опитування, антропометричні, функціональні та високоінформативні лабораторні дослідження, такі як: полімеразна ланцюгова реакція в режимі «реального часу» для визначення рівня експресії генів *stat1* та *stat6*, імуноферментний аналіз для дослідження рівня цитокінів та маркера запалення, моделювання поляризації макрофагів *in vitro*. Використаний математично-статистичний аналіз отриманих результатів забезпечив високий рівень обґрунтованості та достовірності наведених в представленій роботі даних, основних положень і висновків.

Новизна досліджень та отриманих результатів

Представлені в роботі дані свідчать, що автором 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.

Дисертантом вперше визначено, що стимуляція моноцитів периферичної крові LPS і γ IFN, та IL-4 призводить до достовірного підвищення рівня експресії генів *stat1* та *stat6* у осіб обох груп. 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 γ IFN. Також, вперше представлено, що у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою визначається достовірно вищий рівень експресії гена *stat1* у макрофагах, стимульованих IL-4 на 7 добу інкубації.

Вперше розраховане співвідношення експресії генів *stat1/stat6* в динаміці інкубації у осіб з нормальною і підвищеною масою тіла. Вперше виявлено, що продукція IL-6 макрофагами переважає за умов стимуляції LPS та γ IFN у клітинах осіб обох груп, але є достовірно вищою у осіб з підвищеною масою тіла.

Практичне значення отриманих результатів

Оцінюючи практичне значення роботи, слід відзначити, що отримані результати поглиблюють знання та розширюють розуміння фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла. 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 дає можливість для розробки профілактичних заходів, спрямованих на профілактику захворювань, пов'язаних з підвищенням маси тіла і ожирінням.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційної роботи впроваджені в освітній процес кафедр фізіології та патофізіології Полтавського державного медичного університету, кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедри фізіології Дніпропетровського державного медичного університету, кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету, кафедри фізіології з

основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Структура та зміст дисертації

Дисертація Боряк Христини Радиславівни викладена українською мовою на 195 сторінках комп'ютерного набору, оформлена відповідно до вимог МОН України. 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 джерел – 47 кирилицею та 199 латиницею, 2 додатків.

Вступна частина дисертації розкриває її актуальність, визначає мету та завдання дослідження. Автором аргументується наукова новизна та практичне значення роботи, представлені дані щодо впровадження, відомості про апробацію матеріалів дисертації, а також публікації результатів у наукових працях.

Розділ 1 «Огляд літератури» відображає сучасний погляд на процес поляризації та фенотипічну пластичність моноцитів/макрофагів. Наведено детальну інформацію про фенотипове різноманіття і пластичність макрофагів, їх регуляцію мережею сигнальних каскадів, метаболічні шляхи, фактори транскрипції та епігенетичні зміни, які контролюють і регулюють активацію макрофагів, забезпечуючи відповідну зміну клітинного фенотипу та виконання необхідних функцій. Окремий підрозділ огляду присвячено фізіологічній ролі ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов підвищеного надходження нутрієнтів.

Розділ логічно впорядковано та систематизовано, сприймається легко, матеріал базується на сучасних публікаціях. Деталізація інформації, що відноситься до сформульованої теми, доводить ґрунтовний характер роботи дисертанта з літературними першоджерелами.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить вичерпну інформацію про етапи виконання дослідження, дизайн розкриває методологію виконання. Застосовано антропометричні методи дослідження, методи опитування з використанням анкет та щоденників, високоінформативні лабораторні методи дослідження, статистичні методи. У першому підрозділі даного розділу представлені принципи формування груп спостереження та критерії включення до них пацієнтів. Розподіл на групи є обґрунтованим, представлено графічний дизайн дослідження та детальну характеристику методів дослідження.

У **розділі 3** автор аналізує результати антропометричного вимірювання, показники якості життя, харчову поведінку осіб дослідних груп, визначає відповідність калорійності їх добового раціону потребам в енергії. Розділ ілюстрований 26 таблицями та завершується висновком, який узагальнює результати проведених досліджень. В ході ретельного аналізу даних анкет-опитувальників вдалось виділити найбільш пріоритетні фактори погіршення якості життя, зміни функціональних показників серцево-судинної системи, порушення харчової поведінки, визначено переважання енергетичної цінності харчового раціону в залежності від підвищення маси тіла.

Розділ 4 висвітлює результати досліджень рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб досліджуваних груп в досліджах *in vitro* в залежності від маси тіла, визначення поляризаційного профілю моноцитів/макрофагів за продукцією про- та протизапальних цитокінів у супернатанті клітин та рівня цитокінів сироватки крові. Представлена інформація щодо кореляційних взаємозв'язків рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб досліджуваних груп із рівнем про- та протизапальних цитокінів. Порівняння результатів між групами підсумовується висновками, розділ містить 14 таблиць та 8 рисунків, що справляє позитивне враження.

Розділ 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» побудовано за класичною схемою співставлення та порівняння власних результатів з відомими на сьогодні даними інших науковців. Суттєва кількість першоджерел та вмiла інтерпретація результатів відповідно до кожного розділу власних досліджень демонструє професійну ерудицію та глибокі теоретичні знання дисертантки.

Висновки дисертаційної роботи та практичні рекомендації зроблені на підставі отриманих результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал і цілком відповідають завданням дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні положення дисертації повністю відображені у 13 наукових працях. Із них 3 статті надруковані у фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України, 1 стаття у виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus та знаходиться на території Євросоюзу, 1 стаття в українському виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 8 тез у матеріалах наукових форумів.

Дотримання принципів академічної доброчесності

У Полтавському державному медичному університеті є дієва внутрішня система перевірки академічних текстів на наявність запозичень, яка базується на чинному законодавстві України. Робота Боряк Х.Р. не містить виявлених текстових та інших запозичень. Це свідчить, що автор є добросовісним, грамотним науковцем та при виконанні дисертації дотримувався основних принципів академічної доброчесності.

Дисертаційна робота Боряк Христини Радиславівни є завершеною науковою працею та заслуговує на позитивну оцінку.

Принципових зауважень щодо оформлення дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає. Подекуди у тексті зустрічаються помилки стилістичного та технічного характеру, деякі таблиці перевантажені.

Також, доцільно було б у розділі 3 «Антропометричний статус, якість життя, харчова поведінка та відповідність калорійності добового раціону потребам в енергії у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла» використати графічні зображення подачі результатів кореляційних зв'язків між показниками для полегшення сприйняття інформації. Але дані недоліки не мають принципового значення і не знижують цінності роботи.

В якості наукової дискусії дисертанту пропонується відповісти на наступні запитання:

1. Чому для визначення відсотку жирової маси тіла та оцінки вегетативної регуляції серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження Вами були вибрані саме ці методики?
2. Як визначався коефіцієнт фізичної активності для всіх досліджуваних осіб?
3. Вкажіть більш конкретніше, в чому саме полягає поглиблення розуміння негативного впливу підвищення маси тіла на якість життя у осіб чоловічої та жіночої статі з підвищеною масою тіла?

Відповідність дисертації спеціальності і профілю спецради

Дисертація Боряк Христини Радиславівни «Фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла» відповідає спеціальності 222 – Медицина і профілю разової вченої ради ДФ 44.601.026 Полтавського державного медичного університету, що утворена наказом МОН України № 965 від 03.09.2021 року.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Боряк Христини Радиславівни «Фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла», що представлена до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, яка виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення, містить новітні науково обґрунтовані результати. Робота вирішує актуальне наукове завдання медицини, а саме визначення фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла у молодих осіб. Основні наукові результати роботи відображені в достатній кількості публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Х.Р. Боряк «Фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла» повністю відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії» від 9 червня 2021 р. № 608 щодо дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії та сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року, а її автор Боряк Христина Радиславівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

в.о. завідувача кафедри фізіології та патофізіології
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
к.мед.н., доцент



Ю. М. Савка