

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Полтавського державного

медичного університету

професор *І.П. Кайдашев*

«*21*» *вересня* 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 викладача кафедри фізіології

КОЛІНЬКО ЛЮДМИЛИ МИХАЙЛІВНИ

за темою «РОЛЬ NAD^+ -ЗАЛЕЖНОЇ ДЕАЦЕТИЛАЗИ SIRT1 В

М1/М2 ПОЛЯРИЗАЦІЇ МОНОЦИТІВ/МАКРОФАГІВ

У ОСІБ ІЗ РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА»,

поданої на здобуття ступеня доктора філософії

за спеціальністю 091 – Біологія

(протокол № 17 від 21.09.2021 року)

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

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

На засіданні були присутні: зав. каф. патофізіології, д.мед.н., професор Костенко В.О.; співробітники кафедри біологічної та біоорганічної хімії: зав. каф., д.мед.н., професор Непорада К.С., д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г.; співробітники кафедри фізіології: зав. каф., 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., викладач Мамонтова Т.В.; зав. каф. гігієни та екології, д.мед.н., професор Катрушов О.В.; зав. каф. експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією, д.мед.н., доцент Луценко Р.В.; зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, д.мед.н., професор Лобань Г.А.; зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, організації та економіки охорони здоров'я з лікарсько-трудовою експертизою, д.мед.н., професор Голованова І.А.; зав. каф. клінічної анатомії і оперативної хірургії, д.б.н., професор Білаш С.М.; директор Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, к.мед.н., ст.н.сп. Шликова О.А.; зав. каф. акушерства і гінекології №2, д.мед.н., професор Ліхачов В. К.; співробітник кафедри медичної біології, к.б.н, доцент Ваценко А.В.

Всього присутніх: 16 осіб.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи викладача кафедри фізіології Колінько Людмили Михайлівни за темою «Роль NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів у осіб із різною масою тіла» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 - Біологія.

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 6 від 24

жовтня 2017 року) та ради факультету підготовки іноземних студентів Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 3 від 30 листопада 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:

Ліхачов Володимир Костянтинович - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету, має 4 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 2 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 базах 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 викладача кафедри фізіології Колінько Людмили Михайлівни.

Вельмишановний пане голову! Вельмишановні учасники фахового семінару! Вельмишановні присутні!

Макрофаги є центральними медіаторами індукованого ожирінням запалення у жировій тканині та інсулінорезистентності та ключовими клітинами підтримки гомеостазу адипоцитів. Залежно від мікросередовища вони можуть набувати різний фенотип: класично активований M1 і альтернативно активований M2 фенотипи. Аналіз новітніх даних свідчить про існування більш складного сценарію, коли спектр станів макрофагів перевищує поляризацію тільки за M1/M2 фенотипами, зокрема, при ожирінні та цукровому діабеті 2 типу, що потребує подальших досліджень.

Підвищена маса тіла та ожиріння є наслідком енергетичного дисбалансу між калоріями, які споживає та витрачає людина внаслідок збільшення споживання висококалорійної їжі та гіподинамії.

Серед факторів, які здатні впливати на енергетичний дисбаланс шляхом обмеження калорійності, виділяють представників родини сіртуїнів SIRT1-7. Останні дані свідчать, що NAD^+ -залежна деацетилаза SIRT1 є ключовим регулятором самопоновлення макрофагів, регулює поляризацію макрофагів, здійснюючи контроль за пригніченням субпопуляції M1 та стимулюючи активацію M2 макрофагів.

Саме тому метою нашої роботи стало визначення регуляторної ролі NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів за фізіологічних умов та за умов підвищеного надходження поживних речовин.

Для реалізації поставленої мети були визначені наступні завдання:

1. Визначити антропометричні показники, показники серцево-судинної системи, вегетативної регуляції та якості життя у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

2. Визначити відповідність калорійності харчового раціону потребам в енергії та особливості харчової поведінки у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

3. Дослідити рівень експресії NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в моноцитах/макрофагах периферичної крові на різних етапах активації в досліджах *in vitro* в залежності від маси тіла.

4. Визначити рівень експресії факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах в досліджах *in vitro*.

5. Визначити поляризаційний профіль моноцитів/макрофагів в досліджах *in vitro* за продукцією про- та протизапальних цитокінів у супернатанті клітин.

6. Дослідити рівень цитокінів та маркера запалення у сироватці крові осіб досліджуваних груп.

7. Визначити взаємозв'язок рівня експресії SIRT1 з експресією STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, рівнем про- та протизапальних цитокінів у супернатанті клітин та у сироватці крові.

У дослідженні взяли участь 96 осіб віком від 18 до 25 років обох статей.

Для реалізації першого етапу дослідження всі учасники були розділені на 3 групи за індексом маси тіла (ІМТ): особи з нормальною масою тіла (ІМТ 18,0-24,99 $\text{кг}/\text{м}^2$), особи з підвищеною масою тіла (ІМТ 25,0-29,99 $\text{кг}/\text{м}^2$), особи з ожирінням I ступеня (ІМТ 30,0-34,99 $\text{кг}/\text{м}^2$).

На першому етапі були проведені антропометричні вимірювання досліджуваних осіб, функціональні методи та опитування.

На другому етапі дослідження були відібрані по 10 осіб з кожної групи. Експериментальна частина з виділенням та культивуванням моноцитів/макрофагів периферичної крові була виконана *in vitro*.

Були визначені показники експресії генів *sirt1*, *stat1*, *stat6* на 3 та 7 добу інкубації методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі «реального часу», концентрації інтерлейкіну-6 (IL-6) та IL-10 у супернатанті клітин, високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ) та трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу.

Використані в роботі методи представлені на наступному слайді.

За даними антропометричних досліджень у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла та ожирінням достовірно вищі значення маси тіла, ІМТ, окружності талії (ОТ) та стегон (ОС). Вірогідне збільшення показника співвідношення ОТ/ОС у порівнянні з особами контрольної групи спостерігалось у осіб з ожирінням І ступеня.

Достовірно вищі значення маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС визначені у осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла та ожирінням І ступеня.

Сума трьох складок та відсоток жирової маси тіла (%ЖМТ) були достовірно більшими у групі з підвищеною масою тіла та ожирінням І ступеня.

Дослідження якості життя у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла показало достовірне зниження показників фізичного функціонування та життєздатності. У осіб з ожирінням І ступеня достовірно знижені всі показники якості життя.

Дослідження якості життя у осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла показало достовірне зниження показників фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, життєздатності, рольового емоційного функціонування та психічного здоров'я.

У осіб з ожирінням І ступеня відзначалось достовірне зниження всіх досліджуваних показників.

Дослідження серцево-судинної системи показало наступні результати. У осіб чоловічої статі з ожирінням І ступеня в стані спокою показники частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та середньогемодинамічного тиску (СГТ) були достовірно вищими.

Після проби з навантаженням відмічено збільшення показників ЧСС, САТ та СГТ у чоловіків з підвищеною масою тіла та ожирінням і пульсового тиску (ПТ) у осіб з ожирінням. Показник індекса Робінсона (ІР) у осіб з підвищеною масою тіла та з ожирінням був достовірно вищим.

У осіб жіночої статі з ожирінням І ступеня показники ЧСС, САТ були достовірно вищими показників групи з підвищеною масою тіла. Рівень ДАТ

та СГТ у жінок з ожирінням був вище, ніж у осіб із нормальною масою та осіб із підвищеною масою тіла.

Після проби з навантаженням спостерігалось збільшення ЧСС у осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня та збільшення САТ, ДАТ та СГТ у осіб з ожирінням I ступеня. Також у осіб цієї групи ІР був достовірно вищим.

Аналіз калорійності добового раціону на основі даних харчових щоденників показав наступні результати. У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня енергетична цінність харчового раціону у робочий та у вихідний день достовірно вище показників контрольної групи.

Рівень основного обміну та рекомендованого добового споживання енергії у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла перевищував показник контрольної групи, у осіб з ожирінням I ступеня відповідно показник контрольної групи та групи з підвищеною масою.

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла та ожирінням енергетична цінність харчового раціону у робочий та вихідний дні перевищувала показники рекомендованого добового споживання енергії, що свідчить про формування позитивного енергетичного балансу.

В групі осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла енергетична цінність раціону у робочий та вихідний дні достовірно перевищувала показники контрольної групи, у жінок з ожирінням перевищувала показники контрольної групи та групи з підвищеною масою тіла.

Рівень основного обміну та рекомендованого добового споживання енергії у жінок з підвищеною масою тіла достовірно перевищував показник контрольної групи, у осіб з ожирінням - показники контрольної групи та групи з підвищеною масою. У жінок з підвищеною масою тіла енергетична цінність харчового раціону достовірно перевищувала показник рекомендованого добового споживання енергії у вихідний день, а у жінок з ожирінням I ступеня - у робочий та вихідний дні.

За допомогою опитувальників DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) та TFEQ-R18 (Three factor eating questionnaire-R18) були визначені особливості харчової поведінки.

За даними опитувальника DEBQ у осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня показник обмежувального типу харчової поведінки (ХП) достовірно перевищував показник групи контролю, а показник емоціогенного типу був достовірно меншим від даних контрольної групи та нормативних показників. У чоловіків усіх досліджуваних груп переважав екстернальний тип ХП.

Зміни когнітивно-обмежувального та неконтрольованого типів за опитувальником TFEQ-R18 відмічено у чоловіків з ожирінням I ступеня у порівнянні з групою з підвищеною масою тіла.

За даними опитувальника DEBQ у жінок усіх дослідних груп переважав обмежувальний тип ХП.

Показник когнітивно-обмежувального типу ХП за опитувальником TFEQ-R18 у осіб жіночої статі всіх трьох груп перевищував середні значення. Показник неконтрольованого типу ХП у групі осіб жіночої статі з ожирінням I ступеня був нижче відповідного показника контрольної групи жінок.

На другому етапі в дослідях *in vitro* досліджено експресію генів *sirt1*, *stat1* та *stat6* за умов стимуляції моноцитів периферичної крові за M1 та M2 фенотипами.

Рівень експресії гена *stat1* був достовірно вищим у клітинах осіб усіх досліджуваних груп, стимульованих за M1 та M2 фенотипами за умов інкубації 3 та 7 діб. Найвищий рівень експресії визначений на 7 добу інкубації у клітинах, стимульованих IL-4 у осіб з ожирінням I ступеня у порівнянні з показниками нестимульованих клітин.

Рівень експресії гена *stat6* був достовірно вищим у клітинах, стимульованих ліпополісахаридом (LPS) та інтерфероном γ (γ IFN) у осіб з нормальною масою тіла та ожирінням I ступеня та у клітинах, стимульованих IL-4 у осіб з підвищеною масою тіла, та ожирінням I ступеня на 3 добу інкубації.

На 7 добу інкубації визначений достовірно вищий рівень експресії гена *stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN осіб усіх досліджуваних груп у порівнянні з показниками нестимульованих клітин.

Експресія *stat6* у макрофагах, стимульованих IL-4 була достовірно вища у клітинах осіб із підвищеною масою та ожирінням I ступеня у порівнянні з нестимульованими клітинами. Найбільш високий показник експресії був у макрофагах, стимульованих IL-4 осіб з ожирінням.

Експресія гена *sirt1* достовірно підвищувалась у макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN, та IL-4 у клітинах осіб усіх досліджуваних груп у порівнянні з відповідними показниками нестимульованих клітин на 3 та 7 добу інкубації.

Показники експресії *sirt1* за умов стимуляції IL-4 були вищими, ніж за умов стимуляції LPS та γ IFN. У клітинах осіб з нормальною масою тіла на 3 добу інкубації така відмінність була достовірна. Максимальне значення рівня експресії відмічалось у клітинах, стимульованих IL-4 у осіб з ожирінням у порівнянні з нестимульованими клітинами.

На наступному етапі ми порівняли рівень експресії досліджуваних генів між групами. Рівень експресії гена *stat1* достовірно не відрізнявся

При інкубації 3 доби достовірно вищий рівень експресії гена *stat6* визначений у клітинах, стимульованих IL-4 у осіб з підвищеною масою тіла порівняно з контрольною групою.

Достовірно вищий рівень експресії *stat6* у нестимульованих клітинах, стимульованих LPS та γ IFN, та IL-4 осіб з ожирінням у порівнянні з відповідними показниками осіб з нормальною масою.

При інкубації 7 діб відмічено достовірно вищий рівень експресії гена *stat6* у клітинах, стимульованих IL-4 осіб з підвищеною масою тіла порівняно з контрольною групою. У осіб з ожирінням експресія гена *stat6* достовірно вище у клітинах без стимуляції та при стимуляції IL-4 в порівнянні з контрольною групою.

Експресія гена *sirt1* на 3 добу інкубації у осіб з підвищеною масою тіла перевищувала дані контрольної групи у клітинах без стимуляції, стимульованих LPS та γ IFN, IL-4. У клітинах осіб з ожирінням спостерігався найбільший приріст рівня експресії гена *sirt1* у нестимульованих клітинах, стимульованих LPS та γ IFN, IL-4.

На 7 добу інкубації експресія гена *sirt1* у осіб з підвищеною масою та ожирінням характеризувалась достовірно вищим рівнем у порівнянні з контрольною групою у нестимульованих та стимульованих LPS та γ IFN, IL-4 клітинах.

Найбільший рівень експресії спостерігався у осіб з ожирінням I ступеня за умов стимуляції IL-4.

Для визначення напрямку поляризації було розраховано співвідношення показників експресії генів *stat1* до *stat6*.

Співвідношення *stat1/stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби було достовірно менше у осіб з ожирінням I ступеня, ніж у осіб з нормальною та підвищеною масою.

У осіб з підвищеною масою тіла співвідношення *stat1/stat6* у клітинах, стимульованих IL-4 достовірно нижче показника клітин групи контролю. Найбільш достовірно низьке співвідношення *stat1/stat6* визначено у клітинах стимульованих IL-4 осіб з ожирінням I ступеня.

За умов інкубації 7 діб у осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням співвідношення *stat1/stat6* у клітинах, стимульованих IL-4 достовірно нижче відповідного показника осіб з нормальною масою.

На наступному етапі були визначені зв'язки між показниками експресії *sirt1* та *stat6*.

У осіб з нормальною масою тіла визначений позитивний зв'язок середньої сили експресії гена *sirt1* та *stat6* у клітинах, стимульованих IL-4.

У осіб з підвищеною масою сформовані позитивні кореляційні зв'язки високої сили між експресією *sirt1* та *stat6* у клітинах, стимульованих IL-4.

У осіб з ожирінням I ступеня визначені позитивні зв'язки високої сили між експресією *sirt1* та *stat6* у клітинах, стимульованих IL-4.

На наступному етапі для оцінки поляризаційного профілю моноцитів/макрофагів визначали рівень цитокінів в супернатантах клітин на 7 добу інкубації.

Рівень IL-6 у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN осіб з ожирінням був достовірно вищим за показники осіб з нормальною масою.

Рівень IL-10 в супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN осіб з ожирінням I ступеня був достовірно вищий, ніж у осіб з нормальною масою.

В супернатантах клітин, стимульованих IL-4 осіб з підвищеною масою достовірно нижчий, ніж у осіб з нормальною масою тіла та осіб з ожирінням I ступеня.

У сироватці крові були досліджені рівень вчСРБ та TGF β 1.

Концентрація вчСРБ була достовірно вища у осіб з ожирінням I ступеня у порівнянні з особами з нормальною та з підвищеною масою.

Концентрація TGF β 1 у сироватці крові осіб з підвищеною та нормальною масою тіла достовірно не відрізнялась. У осіб з ожирінням рівень TGF β 1 достовірно перевищував показники осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.

Аналіз кореляційних зв'язків показників експресії генів та рівня цитокінів у супернатанті клітин та сироватці крові показав наступні результати.

Негативні зв'язки визначені у осіб з ожирінням між експресією *sirt1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби та IL-6.

У осіб з нормальною масою між експресією *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці.

Позитивні зв'язки визначені у осіб з підвищеною масою тіла між експресією *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби та вчСРБ.

У осіб з ожирінням між експресією *stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці.

Можливі шляхи впливу SIRT1 на компоненти сигнальних шляхів поляризації представлені на схемі.

На Висновках дозвольте не зупинятись, вони надані присутнім.

Дякую за увагу!

Рецензенти надали позитивні рецензії.

Було задано 22 запитання, на які здобувачем дані ґрунтовні відповіді.

В дискусії взяли участь: зав. каф. гігієни та екології, д.мед.н., професор Катрушов О.В.; зав. каф. патофізіології, д.мед.н., професор Костенко В.О.; зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, організації та економіки охорони здоров'я з лікарсько-трудовою експертизою, д.мед.н., професор Голованова І.А.; зав. каф. фізіології, д.мед.н., професор Міщенко І.В.; зав. каф. біологічної та біоорганічної хімії, д.мед.н., професор Непорада К.С., д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г.; д.мед.н., професор каф. фізіології Запорожець Т.М., зав. каф. експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією, д.мед.н., доцент Луценко Р.В.; зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, д.мед.н., професор Лобань Г.А.; зав. каф. клінічної анатомії і оперативної хірургії, д.б.н., професор Білаш С.М.; к.б.н., доцент каф. медичної біології Ваценко А.В.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. Моноцити та макрофаги відносяться до клітин першої лінії захисту від патогенних мікроорганізмів. Являючись неоднорідною популяцією є ключовими клітинами-сенсорами, які реагують на різні ендогенні та екзогенні сигнали (травми, інфекції, гіпоксію, метаболічний стрес та ін.).

Залежно від мікросередовища, куди потрапляють макрофаги, вони можуть набувати різний фенотип. Подібно до процесу поляризації лімфоцитів-хелперів 1 і 2 типу (Th1 – Th2), були визначені дві поляризовані форми макрофагів: класично активований M1 і альтернативно активований M2 фенотипи.

За сучасними даними, макрофаги є центральними медіаторами індукованого ожирінням запалення у жировій тканині та інсулінорезистентності та ключовими клітинами підтримки гомеостазу адипоцитів.

Аналіз новітніх даних свідчить про існування більш складного сценарію, коли спектр станів макрофагів перевищує поляризацію тільки за M1/M2 фенотипами, зокрема, при ожирінні та цукровому діабеті 2 типу, що потребує подальших досліджень.

Як відомо, підвищена маса тіла та ожиріння є наслідком енергетичного дисбалансу між калоріями, які споживає та витрачає людина, в основі якого є зміна харчування у бік збільшення споживання висококалорійної їжі та гіподинамія. Серед факторів, які здатні впливати на енергетичний дисбаланс шляхом обмеження калорійності, сучасні дослідники виділяють представників родини сіртуїнів SIRT1-7.

Сіртуїни – сімейство білків, які кодуються генами регуляторів мовчазної інформації (silent information regulator - SIR), відносяться до еволюційно консервативних адениндинуклеотид (NAD⁺) - залежних лізиндеацетилаз або рибозилтрансфераз, що підтримують у клітинах тварин фізіологічний гомеостаз.

SIRT1 є ключовим регулятором імунної відповіді, гальмуючи NF-κB, пригнічує експресію генів, вивільняє TNFα із LPS-стимульованих макрофагів, проявляє широку протизапальну дію. Літературні дані свідчать, що SIRT1 є ключовим регулятором самопоновлення макрофагів, що об'єднує клітинний цикл та може бути важливим регулятором старіння.

Останні дані свідчать, що SIRT1 регулює поляризацію макрофагів, здійснюючи контроль за пригніченням субпопуляції M1 та стимулюючи активацію M2 макрофагів.

Виявлено, що експресія SIRT1 в підшкірній жировій тканині зворотно пов'язана з інфільтрацією макрофагів, що говорить про його регуляцію запаленням жирової тканини у відповідь на індуктори (жирні кислоти,

гіпоксію, стрес ендоплазматичного ретикулуму). Надмірна експресія SIRT1, викликана систематичним харчуванням з високим вмістом жиру, запобігає накопиченню макрофагів жирової тканини і навпаки, індуковане або генетичне зниження SIRT1 залучає макрофаги до жирової тканини.

На теперішній потребує вивчення питання, яким чином зміна активності NAD⁺- залежної деацетилази SIRT1 опосередковує зміну напрямку поляризації моноцитів/макрофагів в бік про- (M1) або протизапального (M2) фенотипу за умов нормального та підвищеного надходження нутрієнтів. Визначення молекулярної основи поляризації макрофагів забезпечить розуміння природи розвитку патологічного стану та можливість створювати нові лікарські засоби спрямованої дії на процес поляризації.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 6 від 24 жовтня 2017 року) та ради факультету підготовки іноземних студентів Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 3 від 30 листопада 2017 року).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. 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, що підтверджує актуальність та цінність її напрацювань.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним в Науково-

дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету, де була проведена експериментальна частина роботи з визначення регуляторної ролі NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів у молодих осіб з різною масою тіла.

Автором самостійно проведено пошук та аналіз літературних джерел, їх систематизацію. Сумісно з науковим керівником д.мед.н., професором Весніною Л.Е. обрано тему роботи, розроблено теоретичне підґрунтя для експериментального дослідження процесу поляризації моноцитів/макрофагів. Самостійно проведено підбір та формування груп учасників, їх обстеження, аналіз даних опитувальників, проведено експериментальну частину дослідження, статистичну обробку отриманих даних. На базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики спільно із співробітниками виконані лабораторні методи дослідження.

Аналіз результатів експериментальних даних, наукову інтерпретацію, обговорення та формування висновків, впровадження результатів дослідження у практичну діяльність проведено за підтримки наукового керівника.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота Колінько Л.М. виконана з використанням сучасних експериментальних та лабораторних методів дослідження. В експерименті прийняла участь достатня для отримання вірогідних результатів кількість осіб (32 особи з нормальною масою тіла, 32 особи з підвищеною масою тіла та 32 особи з ожирінням I ступеня). Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи дослідження та експериментальні моделі є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом № 12 від 22 червня 2021 року у складі Костенко Віталія Олександровича, д.мед.н., професора, завідувача кафедри патофізіології (голова комісії), Шликової Оксани Анатоліївни, к.мед.н, ст.н.сп., директора Науково- дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, к.б.н., ст.н.сп., доцента кафедри фізіології Соколенко Валентини Миколаївни та головного метролога Скрипник Валентини Павлівни, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Колінько Людмили Михайлівни та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено. Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених Колінько Л.М. досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Висновок комісії з питань біомедичної етики. При виконанні дисертаційної роботи здобувач виконував Правила гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї, Міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації прав людини, «Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину», вимоги Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (№ 286 від 27.12.2001 р. зі змінами), Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України, вимог наказів МОЗ України. Комісією з питань біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол № 190 від 26.01.2021 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. Вперше визначена регуляторна роль NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 у поляризації M1/M2 моноцитів/макрофагів у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня. Вперше досліджений рівень експресії SIRT1, STAT1 та

STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові на різних етапах активації в залежності від маси тіла.

Вперше визначений достовірно вищий рівень експресії гена *sirt1* у клітинах, стимульованих IL-4, ніж у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN осіб усіх досліджуваних груп. Вперше визначено зростання рівня експресії гена *sirt1* відповідно до підвищення маси тіла. Найбільші значення експресії гена *sirt1* визначені у осіб з ожирінням I ступеня у клітинах, стимульованих IL-4.

Отримані новітні дані стосовно зростання рівня експресії гена *sirt1* в динаміці інкубації клітин з формуванням позитивних кореляційних зв'язків рівня експресії при інкубації 3 та 7 діб у осіб з нормальною масою тіла у клітинах, стимульованих IL-4, у осіб з підвищеною масою та ожирінням I ступеня, також і у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN.

Вперше показано, що рівень експресії гена *stat6* максимально виражений у клітинах осіб з нормальною масою при стимуляції LPS та γ IFN, у осіб з підвищеною масою та ожирінням – при стимуляції IL-4. При порівнянні між групами достовірно вищий рівень експресії *stat6* визначений у осіб з ожирінням у нестимульованих клітинах і в макрофагах, стимульованих LPS і γ IFN та IL-4 3 доби, та IL-4 7 діб.

Вперше показаний найбільший рівень зростання експресії *stat6*, як і *sirt1* у макрофагах, стимульованих IL-4. Між експресією *sirt1* та *stat6* визначені позитивні високої та середньої сили зв'язки для клітин, стимульованих IL-4.

Вперше визначені достовірно нижчі значення співвідношення показників *stat1/stat6* у клітинах осіб з ожирінням I ступеня, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 протягом 3 діб та стимульованих IL-4 протягом 7 діб порівняно з особами з нормальною масою.

Вперше показано, що у осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням зміна рівня експресії SIRT1 опосередковує зміну балансу експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 і STAT6 у моноцитах та макрофагах із формуванням протизапального M2 фенотипу.

Отримані новітні дані стосовно достовірно вищої продукції IL-6 макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN осіб з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою та формування негативного зв'язку секреції IL-6 та експресії SIRT1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN ($r = -0,838$, $p = 0,013$).

Вперше показано достовірне збільшення рівня IL-10 у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN у осіб з ожирінням I ступеня у порівнянні з групою з нормальною масою та зниження в супернатантах клітин, стимульованих IL-4 у осіб з підвищеною масою у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Вперше продемонстровано формування зв'язків між експресією *stat1* і *stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та рівнем вчСРБ та TGF β 1у сироватці у осіб із різною масою тіла.

Доповнені дані стосовно розвитку недостатності функціональних можливостей серцево-судинної системи із збільшенням маси тіла на основі достовірного підвищення показника індексу Робінсона у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла та у осіб з ожирінням I ступеня обох статей.

Отримані додаткові дані стосовно зниження якості життя зі збільшенням маси тіла з особливо значним зниженням показників рольового фізичного функціонування, рольового емоційного функціонування та психічного здоров'я у осіб жіночої статі, показників рольового фізичного функціонування, життєздатності та рольового емоційного функціонування у осіб чоловічої статі.

Отримали подальшого розвитку дані про наявність порушень харчової поведінки у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня обох статей та формування взаємозв'язків між показниками типів порушень харчової поведінки та антропометричними показниками у осіб з нормальною, підвищеною масою та ожирінням I ступеня обох статей.

Отримані додаткові дані, які свідчать що енергетична цінність харчового раціону осіб із підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня обох статей

достовірно перевищує енергетичну цінність раціону осіб контрольної групи та сприяє формуванню позитивного енергетичного балансу між рекомендованим добовим споживанням енергії та енергетичною цінністю харчового раціону.

9. Теоретичне значення. Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням, яке присвячено вирішенню важливої наукової задачі визначення регуляторної ролі NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла та ожиріння.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертаційна робота викладена на 191 сторінці комп'ютерного тексту і складається з анотації українською та англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 32 рисунками та 29 таблицями. Список використаних літературних джерел містить 252 джерела (40 кирилицею та 212 латиницею).

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

11. Практичне значення роботи. Результати роботи поглиблюють знання та обґрунтовують розуміння регуляторної ролі NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 у поляризації M1/M2 моноцитів/макрофагів у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

Отримані новітні дані стосовно залежності рівня експресії SIRT1, STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, які знаходяться на різних етапах активації від маси тіла доповнюють знання стосовно механізмів поляризації та розвитку низькоінтенсивного системного запалення при підвищенні маси тіла та ожирінні. Визначення даних показників

є можливим раннім діагностичним критерієм виявлення процесів прекодиціювання моноцитів з формуванням про- або протизапального фенотипу.

Визначення рівня експресії NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 дозволить визначити групи ризику розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння у молодих осіб та прогнозувати схильність до формування підвищеної маси тіла та ожиріння, та може бути основою розробки засобів терапії, опосередкованої моделюванням поляризаційного статусу макрофагів.

Результати дисертаційної роботи були впроваджені в навчальний та науковий процес кафедр фізіології та патофізіології Полтавського державного медичного університету, в навчальний процес кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, в навчальний та науковий процес кафедри фізіології Дніпровського державного медичного університету, в матеріали лекцій та практичних занять кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, в навчальний процес кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету.

12. Повнота опублікування результатів дисертації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, із них 3 статті у фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України, 1 стаття в українському виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 1 стаття в іноземному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus (Грузія), 11 тез у збірниках наукових праць.

Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п. 11 Постанови Кабінету Міністрів України №167 «Про присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р.

13. Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на наступних наукових форумах: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених (м. Полтава,

2018); XV Міжнародній науковій конференції студентів та аспірантів, присвяченій 135 річниці від дня народження Я. Парнаса «Молодь і поступ біології» (м. Львів, 2019); XX з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П. Г. Костюка (м. Київ, 2019); XVII з'їзді Всеукраїнського Лікарського Товариства з міжнародною участю (м. Полтава, 2019); Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (м. Тернопіль, 2020); V міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології» (м. Дніпро, 2020); XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2020); науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю до Всесвітнього дня здоров'я 2021 р. (м. Київ, 2021); XVII Міжнародній науковій конференції студентів та аспірантів (м. Львів, 2021); III науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 140-річчю з дня народження акад. О. О. Богомольця (м. Київ, 2021).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

Публікації, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Дослідження якості життя молодих осіб з різною масою тіла. Вісник проблем біології та медицини. 2019;4(153):366–372. *(Здобувачем проведені аналіз літературних джерел, антропометричні вимірювання, оцінка карт спостережень, опитування, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*
2. Колінько ЛМ. Зміни харчової поведінки у молодих осіб із різної масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;2(70):138-144.

3. Kolinko LM, Vesnina LE. Energy value of dietary intake and its conformity to daily needs in young people. *Світ медицини та біології*. 2020;2(72):165-170. *(Здобувачем проведені опитування, розрахунок показників, статистична обробка даних, підготовка статті до друку)*.
4. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Функціональний стан серцево-судинної системи у молодих осіб із різною масою тіла. *Вісник проблем біології та медицини*. 2020;4(158):389–394. *(Здобувачем проведені визначення показників серцево-судинної системи, розрахунок показників, статистична обробка даних, підготовка статті до друку)*.
5. Kolinko L, Shlykova O, Izmailova O, Vesnina L, Kaidashev I. SIRT1 contributes to polarization of peripheral blood monocytes by increasing stat6 expression in young people with overweight and low-risk obesity. *Georgian Med News*. 2021;4(313):102–112. *(Здобувачем проведені виконання експериментальної частини, аналіз даних лабораторних досліджень, статистична обробка, підготовка статті до друку)*.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Весніна ЛЕ, Боряк ХР, Колінько ЛМ. Вплив підвищеної маси тіла на якість життя у молодих осіб. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018»*; 2018 лист. 16; Полтава. Полтава: УМСА; 2018, с. 43. *(Здобувачем проведені антропометричні вимірювання, опитування, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації)*.
7. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Дослідження відповідності енергетичної цінності харчового раціону молодих осіб потребам в енергії. *XV Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів «Молодь і поступ біології»*, присвячена 135 річниці від дня народження Я. Парнаса; 2019 квіт. 9–11; Львів. Львів; 2019, с. 152–153. *(Здобувачем проведені опитування, розрахунок показників, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації)*.
8. Колінько ЛМ, Соколенко ВМ, Весніна ЛЕ. Зміни показників якості життя у молодих осіб в залежності від маси тіла. *Матеріали XX з'їзду Українського*

фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П. Г. Костюка. Фізіологічний журнал. Київ. 2019;3 (65):94–95. *(Здобувачем проведені антропометричні вимірювання, опитування, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації).*

9. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Визначення частки жиру в організмі молодих осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня. Матеріали XVII з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства з міжнародною участю. 2019 лист. 14–16; Полтава. Полтава: УМСА; 2019, с. 193. *(Здобувачем проведені антропометричні вимірювання, розрахунок показників, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації).*

10. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості харчової поведінки у молодих осіб із різною масою тіла Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю. Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини; 2020 квіт. 9–11; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 98–99. *(Здобувачем проведені опитування, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації).*

11. Колінько ЛМ. Вплив підвищеної маси тіла та ожиріння на стан серцево-судинної системи та енергетичний потенціал. Матеріали V міжнародної наукової конференції. Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології; 2020 жовт. 1-2; Дніпро. Дніпро: «Ліра»; 2020, с. 48-49.

12. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок антропометричних показників з показниками функціонального стану серцево-судинної системи у осіб із різною масою тіла. Матеріали XIV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2020 лист. 20; Запоріжжя. Запоріжжя; 2020, с. 94-95. *(Здобувачем проведені розрахунок та аналіз показників, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації).*

13. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок показників енергетичної цінності харчового раціону та функціонального стану серцево-судинної

системи у осіб з різною масою тіла. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня здоров'я 2021 р. Клінічна та профілактична медицина. 2021;1(15):103. *(Здобувачем проведені розрахунок та аналіз показників, статистична обробка даних).*

14. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості експресії *sirt1* в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб із різною масою тіла. Матеріали XVII Міжнародної наукової конференції студентів та аспірантів; 2021 квіт. 9–11; Львів. Львів: ТОВ «Ромус-поліграф»; 2021, с. 207–208. *(Здобувачем проведені виконання експериментальної частини, аналіз даних лабораторних досліджень статистична обробка, оформлення тексту публікації).*

15. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості продукції цитокінів моноцитами/макрофагами периферичної крові осіб із різною масою тіла. Матеріали III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»; 2021 трав. 12; Харків. Харків: НФаУ; 2021, с. 95. *(Здобувачем проведені виконання експериментальної частини, аналіз даних лабораторних досліджень, статистична обробка, оформлення тексту публікації).*

16. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Експресія *stat1* та *stat6* в моноцитах/макрофагах молодих осіб із різною масою тіла. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій 140-річчю з дня народження академіка О. О. Богомольця; 2021 трав. 21; Київ. Київ: НМУ імені О.О. Богомольця; 2021, с. 110. *(Здобувачем проведені виконання експериментальної частини, аналіз даних лабораторних досліджень, статистична обробка, оформлення тексту публікації).*

15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту. Дисертаційна робота Колінько Людмили Михайлівни відповідає спеціальності 091 – Біологія.

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Колінько Людмила Михайлівна, 1979 року народження, освіта вища. У 2000 р. з відзнакою закінчила медсестринський факультет Української медичної стоматологічної академії за спеціальністю «Сестринська справа», отримавши базову вищу освіту і кваліфікацію бакалавра медичної сестри.

З 2000 по 2005 р.р. навчалась у Полтавському державному педагогічному університеті ім. В.Г. Короленка, де отримала вищу освіту за спеціальністю «Педагогіка та методика середньої освіти. Біологія. Психологія» та здобула кваліфікацію вчителя біології, валеології та основ екології, практичного психолога в закладах освіти.

У 2001-2002 р.р. працювала на посаді старшого лаборанта кафедри сестринської справи Української медичної стоматологічної академії. З 2002 по 2017 р.р. працювала на посаді викладача кафедри сестринської справи Української медичної стоматологічної академії, згодом викладача медичного коледжу Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

З 2017 по 2021 р.р. навчалась у очній аспірантурі на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету. З 2021 р. викладач кафедри фізіології Полтавського державного медичного університету. У 2018 р. приймала участь у програмі академічного обміну «Erasmus+ International Credit Mobility» в Інституті серцево-судинних та метаболічних захворювань (Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases) Університету Поля Сабатьє (м. Тулуза, Франція).

За період навчання в аспірантурі здобувач набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті за спеціальністю 091 – Біологія, оволоділа необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії

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

Постійно поглиблює свої знання з фізіології, лабораторної діагностики та суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників Полтавського державного медичного університету та здобувачів вищої освіти.

17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.

Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Університетські тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки у Полтавському державному медичному університеті текстових документів – дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань, засобів навчання, кваліфікаційних робіт, письмових робіт здобувачів освіти усіх рівнів на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України. Публікації та дисертаційна робота Колінько Людмили Михайлівни 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 викладача кафедри фізіології **Колінько Людмили Михайлівни** за темою «Роль NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів у осіб із різною масою тіла» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у з'ясуванні регуляторної ролі NAD^+ -залежної

деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів за фізіологічних умов та за умов підвищеного надходження поживних речовин.

Робота відповідає вимогам «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 091 - Біологія.

Висновок прийнято одноголосно.

Голова фахового семінару,
д.мед.наук, професор



І. В. Міщенко

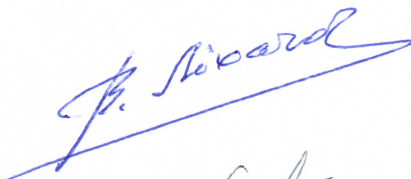
Секретар фахового семінару,
к.б.н., доцент



В. М. Соколенко

Рецензенти:

д.мед.наук, професор



В. К. Ліхачов

к.б.наук, викладач



Т. В. Мамонтова