

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора **КУЗЬМІНОВОЇ Наталії Віталіївни**, професора ЗВО кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу аспірантки кафедри біохімії ім. професора О.О. Пентюка ВНМУ ім. М.І. Пирогова **Бобецької Олени Пилипівни на тему: «Роль модуляторів обміну гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння»**, представлену до захисту в спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.118, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України № 61 від 03 червня 2024 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 10 від 31 травня 2024 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Ожиріння – системне хронічне метаболічне захворювання, що несприятливо впливає на стан здоров'я, призводячи до підвищення ризику серцево-судинних, ендокринних захворювань, розладів легеневої вентиляції, травлення, порушень з боку опорно-рухового апарату, репродуктивної, психоемоційної, сексуальної сфери, зменшення середньої тривалості життя та його якості. За останні десятиріччя поширеність ожиріння набула характеру епідемії, масштаби якої невпинно зростають. Одним з ключових органів-мішеней, які уражаються при ожирінні, є серце та судини.

Ожиріння стає причиною складного комплексу патобіохімічних процесів, що включають ектопічну акумуляцію жирів, ліпотоксичність, розлади гормональної регуляції метаболізму та порушення синтезу і секреції вазоактивних, прозапальних, профіброгенних медіаторів, мітохондріальну дисфункцію, оксидативний стрес. Тому все більшої актуальності набуває

проблема профілактики та корекції ураження серцево-судинної системи за ожиріння.

В регуляції функціонального стану серцево-судинної системи важливу роль відіграє ендогенний гідроген сульфід, який активно синтезується у міокарді за фізіологічних умов. Відомо, що гідроген сульфід виявляє протизапальні, протифібротичні та протиапотичні властивості, впливає на гемодинаміку, тонус судинної стінки, функціональний стан ендотелію. Очевидно, що в умовах ожиріння обмін гідроген сульфїду може зазнавати суттєвих змін, однак які саме зміни відбуваються у H_2S -залежних метаболічних шляхах остаточно не з'ясовано. Також не визначено і напрямки корекції обміну H_2S за умов ожиріння.

Зважаючи на вказане, дисертаційна робота Бобецької Олени Пилипівни на тему: «Роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння» є своєчасною та актуальною для теоретичної і практичної медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні, що забезпечено якісно проведеним за напрямком дисертаційного дослідження патентно-інформаційним пошуком, чітко визначена мета дослідження та завдання, необхідні для її досягнення. Застосовані методи дослідження необхідні і достатні для виконання поставлених задач, а саме біохімічні (рівень H_2S , цистеїну, активність ензимів обміну H_2S), імуноферментні (рівні вісфатину, адипонектину, ендотеліну-1, $TNF\alpha$), молекулярно-генетичні (рівень експресії генів ензиму шляху транссульфування *CSE*), соматометричні (індекс маси тіла, індекс Лі, індекс ожиріння), морфологічні методи. Відмічено ретельне виконання статистичної обробки отриманих результатів дослідження у ліцензованих програмах статистичного аналізу. Вищезазначене дозволило автору отримати достовірні результати як стосовно конкретних показників в групах дослідження, так і стосовно відмінностей за даними показниками між групами дослідження, які були зафіксовані в первинній документації, детально узагальнені та проаналізовані. Висновок комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова свідчить

про відповідність проведених досліджень вітчизняним та міжнародним біоетичним нормам. Основні положення дисертації та висновки, зроблені після ретельного узагальнення та аналізу отриманих результатів, логічні, відповідають завданням дослідження та отриманим результатам.

За результатами досліджень опубліковано 17 наукових праць: 4 статті у наукових фахових виданнях МОН України (категорія Б), 10 тез – в матеріалах конгресів та конференцій, 2 патенти України, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір. Основні положення роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях, у тому числі з міжнародною участю.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Поглиблено наукові уявлення про участь системи H_2S в механізмах ураження серцево-судинної системи за умов аліментарного ожиріння, встановлено особливості впливу метаболічних коректорів (кофакторів мітохондріальних сульфуртрансфераз, донорів та сустратів синтезу гідроген сульфід) на сульфідний обмін та систему адипокінів у серці та судинах, засвідчено більш виражений коригувальний вплив цинк сульфату та ліпоєвої кислоти на кардіометаболічні чинники в умовах ожиріння (порівняно з іншими модуляторами обміну гідроген сульфід).

Вперше встановлено особливості впливу метаболічних коректорів – цинк сульфату, ліпоєвої кислоти, натрій тіосульфату та натрій гідроген сульфід на рівень H_2S в сироватці крові та серцево-судинній системі за умов експериментального ожиріння. Показано, що цинк сульфат та ліпоєва кислота найбільш ефективно коригують розлади сульфідного обміну, дисадипокінемію, у той час як натрій тіосульфат і натрій гідроген сульфід мають помірний вплив на кардіометаболічні чинники. Пропаргілгліцин посилює біохімічні та гістологічні ознаки ураження органів серцево-судинної системи за ожиріння.

Вперше проведена комплексна оцінка впливу метаболічних коректорів на обмін H_2S серцево-судинній системі у щурів за умов аліментарного ожиріння.

Засвідчено, що усі метаболічні коректори зменшують розлади обміну H_2S у щурів з ожирінням, при цьому цинк сульфат та ліпоєва кислота більш ефективно коригують активність ензимів транссульфування, підвищують експресію гену *CSE* у міокарді та аорті, натрій тіосульфат підвищує рівень H_2S в міокарді та аорті, збільшує активність тіосульфат-залежного синтезу H_2S . Натрій гідроген сульфід, α -ліпоєва кислота та цинк сульфат зменшують ознаки дисадипокінемії, проатерогенної дисліпідемії, коригують розлади сульфідного обміну, однак за цих умов натрій тіосульфат не має такого ефекту. Пропаргілгліцин посилює зміни рівнів адипокінів та ліпідного спектру, суттєво знижує рівні H_2S та цистеїну в сироватці крові.

Результати досліджень, проведених дисертантом, повністю викладені в опублікованих наукових працях та обговорені на міжнародних конгресах та конференціях.

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертантом чітко обґрунтована мета дослідження та визначені основні завдання та методи для їх виконання. Результати отримані на достатній кількості спостережень, основні методи дослідження, які використала автор, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. Усі результати дослідження піддані належній обробці статистичними методами, ретельному узагальненню та аналізу з використанням посилань на результати вітчизняних та закордонних дослідників і їх аналітичному порівнянні (загалом – 362 використаних джерела наукової літератури, з них 331 – латиницею).

Отримані результати власних досліджень, усі наукові положення та висновки дисертаційної роботи Бобецької О.П. належним чином відповідають темі дисертації. Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного

статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність. Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Поставлене наукове завдання дисертантом вирішено на високому рівні – успішно виконані усі 5 визначених основних завдань дослідження та повністю досягнута поставлена мета дослідження.

Дисертантка показала високий науковий і методичний рівень виконання дисертаційного дослідження – визначила тему, мету та завдання роботи, виконала патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, статистично обробила результати дослідження, оформила дисертацію. Основні положення роботи та висновки обговорені з науковим керівником – д.мед.н., професором Заїчко Н.В. і сформульовані автором самостійно. Всі етапи дослідження виконані автором особисто або за безпосередньої участі, самостійно проведено моделювання експериментального ожиріння, виконані усі біохімічні дослідження на базі сертифікованих лабораторій ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Оформлення наукових публікацій, патентів, впроваджень виконано дисертантом особисто. Автор не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота виконана в рамках планової НДР кафедри біохімії ім. професора О.О. Пентюка Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Роль екзогенних та ендогенних сірковмісних сполук в механізмах ураження внутрішніх органів та цитопротекції за різних патологічних станів» (№ держреєстрації 0119U001142, 2019-2023 рр.).

За результатами оцінки біохімічних кардіометаболічних маркерів, морфологічного стану міокарду показано, що за умов аліментарного ожиріння серед модуляторів обміну H_2S (кофакторів мітохондріальних сульфуртрансфераз, донорів та субстратів синтезу гідроген сульфід) найбільш виразний кардіопротекторний потенціал демонструють цинк сульфат та ліпоєва

кислота, у той час як натрій тіосульфат і натрій гідроген сульфід справляють помірний кардіопротекторний ефект. Експериментально обґрунтовані нові шляхи кардіопротекції за умов ожиріння на основі модуляції транссульфуразних та тіосульфатсульфуртрансферазних шляхів обміну H_2S . Практичне значення результатів дослідження підтверджується 2 патентами України на корисні моделі та 1 свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір.

Результати дослідження використовуються в науковій роботі та навчальному процесі кафедр біохімії ім. професора О. О. Пентюка, фармакології, патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, кафедри біохімії навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т.Г. Шевченка, кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр біологічного та медичного профілю закладів вищої освіти.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Автор не порушувала принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи. За результатами перевірки дисертації на плагіат програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism» не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикивання або фальсифікації даних, рівень оригінальності становить 81,06 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Бобецької Олени Пилипівни на тему: **«Роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механїзмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння»**, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково-обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в з'ясуванні ролі модуляторів обміну гідроген сульфїду в механїзмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають істотне значення для сучасної науки та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

д. мед. н., професор ЗВО кафедри
внутрішньої медицини №1
ВНМУ ім. М. І. Пирогова

Наталія КУЗЬМІНОВА