

Рецензія

рецензента, кандидата медичних наук, доцента ЗВО **ДЕНИСЮК Ольги Миколаївни**, доцента кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу **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. Ступінь актуальності обраної теми

Глобальна розповсюдженість ожиріння стрімко зростає, і нажалю, кількість осіб з морбідним ожирінням, у тому числі дітей та осіб молодого віку, постійно збільшується. За даними ВООЗ у 2014 році кількість осіб з ожирінням серед дорослого населення старше 18 років перевищила 600 мільйонів, що склало 13 % загальної популяції цієї вікової категорії. В науковій літературі з'являється все більше доказів, що ожиріння є предиктором різних патологічних станів, серед яких захворювання серцево-судинної системи займають лідируюче місце. Ожиріння є фактором ризику розвитку інсулінорезистентності, дисфункції ендотелію, атеросклерозу, тромбозів, розладів системної та коронарної гемодинаміки, порушення перфузії органів і тканин. Близько 30 % причин загальної світової смертності становлять випадки гострої серцево-судинної патології, значна частка яких асоціюється з надмірною масою тіла та морбідним ожирінням.

Ожиріння призводить до складного комплексу метаболічних розладів, які чинять пошкоджуючий вплив на цільові органи, в тому числі серце та судини. Точні механізми, за допомогою яких ожиріння може провокувати розвиток гострої та/або хронічної серцево-судинної патології, остаточно не

ідентифіковані. Відомо, що в патогенезі ураження серця та судин має значення сукупність різноспрямованих патологічних змін, у тому числі запалення, оксидативний стрес, порушення метаболізму ліпідів, посилення синтезу профібротичних факторів, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, гіперсекреція інсуліну та формування інсулінорезистентності. Зазначені вище чинники призводять до формування специфічних патологічних змін, які у сучасній науковій літературі визначено як кардіоміопатія ожиріння.

До регуляції функціонального стану серцево-судинної системи залучена біологічно активна сполука – гідроген сульфід (H_2S), що впливає на центральну гемодинаміку та периферичну перфузію, тонус і проникність судинної стінки, у фізіологічних концентраціях має протизапальні, протифібротичні, антиоксидантні та цитопротекторні властивості. Існують переконливі експериментальні докази, що дефіцит ендogenous H_2S поглиблює ознаки гострої та хронічної кардіоваскулярної дисфункції, у той час як донори H_2S забезпечують кардіовазопротекцію. Слід зауважити, що роль системи H_2S у патогенезі ураження серцево-судинної системи за ожиріння остаточно не з'ясована і напрямки корекції обміну H_2S в серці та судинах не визначені.

Тому, дисертаційна робота Бобецької Олени Пилипівни на тему «Роль модуляторів обміну гідроген сульфідом в механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння» є своєчасною та актуальною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертантом на основі виконаного інформаційно-патентного пошуку та ґрунтовного аналізу сучасних літературних джерел, визначено все більше зростаючу важливість системи гідроген сульфідом у патогенезі серцево-судинних захворювань, асоційованих з ожирінням. У дисертаційній роботі коректно сформульована мета: з'ясувати роль модуляторів обміну гідроген

сульфіду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи за експериментального ожиріння і на цій основі обґрунтувати нові патогенетичні підходи до метаболічної кардіопротекції. Для реалізації обраної мети автором сформульовано та вирішено 5 наукових завдань, які відповідають темі та меті дисертаційного дослідження. Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. У відповідності до завдань дослідження було виконано біохімічні дослідження (рівень H_2S , цистеїну, активність H_2S -синтезуючих ензимів транссульфування та тіосульфатсульфуртрансферазного шляху), імуноферментний аналіз (рівні вісфатину, адипонектину, фактору некрозу пухлини альфа, ендотеліну-1), молекулярно-генетичні дослідження (рівень експресії гену ензиму шляху транссульфування *CSE*), соматометричні дослідження (індекс маси тіла, індекс Лі, індекс ожиріння) та морфологічні дослідження. Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів.

Отже, науковий рівень дисертації за поставленими завданнями і використаними методиками досліджень передовим, сучасним і адекватним. Проведений аналіз даних є повним і виконаний на сучасному рівні з використанням адекватно підібраних математичних і статистичних методів. Отримані результати є достовірними і науково обґрунтованими.

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

В дисертаційній роботі викладені дані оригінальних досліджень про участь системи H_2S в механізмах ураження серця та судин за умов аліментарного ожиріння. Вперше встановлено, що зміни обміну H_2S в серцево-судинній системі за умов експериментального ожиріння характеризуються зниженням H_2S -продукуючої активності відповідних ензимів. Безперечну новизну мають виявлені особливості впливу метаболічних коректорів на обмін

H₂S в серцево-судинній системі, а також на продукцію адипокінів, факторів запалення, фіброгенезу. Так, встановлено, що α-ліпоєва кислота і цинк сульфат за коригувальним ефектом на сульфідний обмін не поступаються класичному модулятору обміну гідроген сульфід – натрій гідроген сульфід, оскільки зменшують дефіцит H₂S та підвищують експресію гену CSE в міокарді та аорті. Натрій тіосульфат також підвищує рівень H₂S в міокарді та аорті та збільшує активність тіосульфат-залежного синтезу H₂S. Натрій гідроген сульфід, α-ліпоєва кислота, цинк сульфат зменшують ознаки дисадипокінемії, дисліпідемії, тоді як натрій тіосульфат не має достовірного коригувального впливу щодо кардіометаболічних чинників. Пропаргілгліцин посилює розлади сульфідного обміну, сприяє дисадипокінемії та посилює ушкодження міокарду за експериментального ожиріння.

В роботі вирішено всі поставлені завдання, проведений ретельний аналіз експериментальних даних, на основі якого сформульовані висновки, які є повними і науково обґрунтованими. По кожному із поставлених завдань опубліковані статті, в яких викладені основні положення, отримані результати і висновки дисертації.

За темою дисертації 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, що дозволило впровадити їх у навчальний та науковий процес.

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

Дисертаційне дослідження проведене на основі коректної методології і вибудований коректний експериментальний дизайн, який відповідає загальним принципам наукового пізнання і біоетичним принципам досліджень

для хребетних тварин, про що свідчать висновки комісії з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Отримані результати, наукові положення і висновки ґрунтуються на достатній кількості експериментального матеріалу, логічно впливають з поставлених завдань дослідження і є науково обґрунтованими. Експериментальні групи сформовані коректно, що дозволяє проводити їх наступне статистичне порівняння. Методи збору даних, які використані в роботі, як і методи математичного аналізу та статистичної обробки, відповідають поставленим завданням і є загальноприйнятими методами для такого типу досліджень.

Вважаю, що результати дослідження, усі наукові положення та висновки дисертаційної роботи Бобецької О.П. у повній мірі відповідають темі дисертації та глибоко розкривають її.

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

Поставлені наукові завдання повністю розв'язані в дисертаційній роботі на високому науковому рівні. Для кожного задання підібрані оптимальні підходи і проведено експерименти, які дозволили отримати максимальну кількість даних. Наукові положення і висновки дисертації є достатньо обґрунтованими і достовірними. Це забезпечується використанням автором комплексу сучасних валідних методів дослідження. Для обробки отриманих даних використані високоінформативні статистичні методи.

Дисертантка освоїла всі використані методики – біохімічні, імуноферментні, гістологічні методи, мікроскопію, методи біостатистики на високому рівні. Дисертаційна робота написана на високому науковому рівні і доводить отримання кваліфікації, необхідної для сучасного дослідника.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих 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 кардіометаболічних чинників, біохімічних маркерів запалення та фіброгенезу, морфологічного стану міокарду за умов аліментарного ожиріння експериментально обґрунтовані нові стратегії кардіопротекції 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 рекомендується надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес медичних навчальних закладів та наукових лабораторій.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки дисертаційної роботи та наукових публікаціях програмою «StrikePlagiarism» встановлено, що текст є оригінальним. 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. Не було виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Узагальнюючи вищевказане, варто відзначити, що дисертаційна робота Бобецької Олени Пилипівни на тему: «Роль модуляторів обміну гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння», є завершеною і самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати наукове завдання, яке полягало у встановленні ролі модуляторів обміну гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння. За своєю актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених задач, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів є науковою роботою, що виконана на високому науково-методичному рівні. Отримані під час виконання дисертаційної роботи результати мають вагомe значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. Вона у повній мірі 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

доцент ЗВО кафедри фармакології

Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова

кандидат медичних наук, доцент ЗВО

Ольга ДЕНИСЮК