

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора  
ФОМЕНКО Ірини Степанівни,  
професора ЗВО кафедри біологічної хімії Львівського національного  
медичного університету імені Данила Галицького  
на дисертацію БОБЕЦЬКОЇ Олени Пилипівни на тему:  
«Роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в 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».**

### **Ступінь актуальності обраної теми.**

Ожиріння – це захворювання, зумовлене різними чинниками, поширена серед різних вікових та соціальних категорій населення. За даними ВООЗ в економічно розвинених країнах майже 50% населення мають надлишкову вагу, з них 30% страждають ожирінням. В Україні також неухильно зростає кількість людей з надлишковою вагою (близько 20% осіб працездатного віку хворіють на ожиріння). Зниження якості та тривалості життя осіб з надлишковою вагою зумовлюють і коморбідні захворювання, що супроводжують ожиріння. Встановлено метаболічні зв'язки між ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу, артеріальною гіпертензією, атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, розладами легеневої вентиляції та газообміну через порушення біомеханіки грудної клітки, деякими видами злоякісних пухлин, порушеннями

репродуктивної функції, психоемоційними розладами, патологією опорно-рухового апарату. Але патобіохімічні механізми ураження серцево-судинної системи за ожиріння остаточно не встановлені та потребують подальшого вивчення, отже, актуальність їх дослідження є очевидною.

Доведеним фактом є залученість гідроген сульфїду до регуляції функціонального стану серцево-судинної системи, що обумовлено його протизапальними, антиоксидантними, антифібротичними та антиапоптотичними властивостями. Проте, незважаючи на те, що гідроген сульфїду на сьогодні розглядають як небілковий адипокїн, зміни його продукції за умов ожиріння залишаються недостатньо вивченими, а здатність модуляторів різної хімічної природи корегувати ендогенний синтез цього медіатора може бути перспективною стратегією нормалізації метаболічних процесів в серцево-судинній системі за ожиріння.

Враховуючи наведене вище, тема дисертаційної роботи Бобецької Олени Пилипівни, яка присвячена з'ясуванню ролі модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння має теоретичну та практичну актуальність для біохімії та клінічної медицини.

### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Дисертація виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова на кафедрі біохімії ім. професора О. О. Пентюка та є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Роль екзогенних та ендогенних сірковмісних сполук в механізмах ураження внутрішніх органів та цитопротекції за різних патологічних станів» (№ держреєстрації 0119U001142, 2019-2023 рр.).

Як тема виконаної дисертаційної роботи, так і окремі завдання, виконані для досягнення поставленої мети, є актуальними для біології та медицини, важливими у теоретичному та практичному аспектах.

Під час виконання роботи дисертанткою були застосовані науково та практично апробовані методи експериментальних досліджень, сучасні та інформативні біохімічні, імуноферментні, молекулярно-генетичні та морфологічні методи, результати дослідження ґрунтовно опрацьовані методами математичної статистики у ліцензійному програмному забезпеченні. На високому науковому рівні проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження із використанням сучасних наукових джерел інформації у галузі біології та медицини. Висновки дисертації відповідають завданням дослідження і є логічним стислим підсумком самостійно виконаної роботи здобувача.

Дисертація в цілому виконана на високому науковому та методичному рівні згідно вимог до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Наукові праці дисертантка, що видані у фахових журналах України та матеріалах міжнародних фахових конгресів і конференцій, пройшли усі етапи експертних оцінок і є оригінальними. Додатково результати дисертації відображені авторкою у 2 патентах на корисні моделі та 1 свідоцтві про реєстрацію авторського права на твір.

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

Отримані авторкою результати дослідження, основні положення та висновки характеризуються науковою новизною. Дисертанткою уперше було проведено комплексне дослідження особливостей обміну  $H_2S$  в серцево-судинній системі щурів за умов експериментального ожиріння та за метаболічної корекції «еталонними» й потенційними модуляторами обміну  $H_2S$ . Істотно поглиблено наукові уявлення про участь системи  $H_2S$  в механізмах кардіоваскулярної дисфункції за аліментарного ожиріння, встановлені особливості впливу метаболічних коректорів (кофакторів мітохондріальних сульфуртрансфераз, донорів та субстратів синтезу гідроген сульфїду) на обмін  $H_2S$  в серці і судинах та асоційовані з ним процеси. Засвідчено виражений

кардіопротекторний ефект ліпоєвої кислоти та цинк сульфату при ожирінні, що пов'язано з їх здатністю коригувати активність процесів транссульфування та депонування  $H_2S$ , пригнічувати продукцію профіброгенних та прозапальних медіаторів (ендотеліну-1, фактору некрозу пухлини альфа) й адипокінів (вісфатину), усувати проатерогенну дисліпідемію, гіперцистеїнемію.

Отримані результати дисертації повністю відображені в опублікованих наукових працях: загалом 17 публікацій, у тому числі 4 статті у наукових фахових виданнях МОН України (категорія Б), 10 тез – в матеріалах конгресів та конференцій, 2 патенти України на корисні моделі, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір.

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

Дисертаційна робота Бобецької О.П. є самостійним завершеними науковим дослідженням, що виконано на високому науковому та методичному рівні. Сформульовані авторкою основні наукові положення та висновки обґрунтовані достатньою кількістю експериментальних досліджень, проведених на 140 білих нелінійних щурах-самцях із дотриманням біоетичних норм та правил (комітет з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 8 від 25.10.2018, № 4 від 01 квітня 2024)).

Отримані результати, наукові положення та висновки повністю відповідають темі дисертації здобувача.

В роботі застосована відома експериментальна модель ожиріння та використаний широкий спектр апробованих сучасних лабораторних методів: біохімічних (визначення рівня ендogenous гідроген сульфід, цистеїну, активності  $H_2S$ -синтезуючих ензимів, ензимів депонування та утилізації  $H_2S$  у міокарді та аорті, ліпідного спектру сироватки крові); методів імуноферментного аналізу (адипокіни, медіатори запалення та фіброгенезу); молекулярно-генетичних методів (дослідження експресії гену цистатіонін- $\gamma$ -ліази); методи

гістологічних досліджень, соматометричні методи. Отримані результати математично опрацьовані належними методами варіаційної статистики за допомогою ліцензійного програмного забезпечення і їх статистична значущість не викликає сумнівів.

Здобувачем проаналізовано великий обсяг інформації з проблем патобіохімії і патофізіології ожиріння, обміну гідроген сульфідом. Результати власних досліджень ретельно обговорені та співставлені з даними вітчизняних та закордонних фахових публікацій.

Висновки дисертації сформульовані на основі отриманих результатів та їх аналітичної оцінки, чітко відповідають поставленим завданням дослідження і є аргументованими. Результати дисертації та основні положення у повній мірі висвітлені та обговорені у наукових публікаціях та під час фахових наукових конгресів та конференцій.

Перераховане вище дозволяє оцінити одержані результати наукового дослідження, основні наукові положення, висновки як обґрунтовані та достовірні.

### **Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Аналіз результатів дисертаційного дослідження, основних положень та висновків, наукової новизни та практичного значення роботи показав, що здобувач у повній мірі оволоділа методологією наукової діяльності та на високому науковому рівні виконала поставлене наукове завдання. Здобувач ретельно та глибоко провела патентно-науковий пошук, опрацювала і узагальнила 362 наукові фахові публікації за темою дослідження, серед яких 331 англійськомовних джерел. На етапі планування дослідження авторкою були виявлені не вирішені та дискусійні питання з патогенетичних аспектів ожиріння та асоційованих з ним ускладнень, що дозволило здобувачу розробити план дослідження, чітко окреслити мету та завдання, обрати валідні експериментальні моделі та методи дослідження. У процесі виконання роботи дисертантка набула

навичок моделювання ожиріння у лабораторних тварин, планування та проведення біохімічних, морфологічних та молекулярно-генетичних досліджень, оволоділа методологією статистичного аналізу результатів, їх узагальнення та обговорення з урахуванням існуючої наукової інформації з проблеми. Авторка здобула навички та вміння щодо написання та оформлення наукових праць для публікації у фахових журналах та матеріалах конгресів та конференцій, навички оформлення та подання патентів. Вищезазначене дозволяє засвідчити, що дисертаційне дослідження виконано на належному науковому рівні, а дисертантка у повній мірі оволоділа методологією наукової діяльності.

### **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Отримані здобувачем результати дослідження вирішують актуальне завдання медицини щодо розкриття механізмів формування серцево-судинної дисфункції за ожиріння та експериментального обґрунтування нових способів кардіопротекції з використанням таких метаболічних коректорів як цинк сульфат, ліпоева кислота, тіосульфат натрію, натрій гідроген сульфід. Виконане дослідження має вагомe теоретичне і практичне значення для широкого кола здобувачів вищої освіти, науковців та фахівців, котрі працюють у галузях біології, біохімії, фармакології та медицини. Отримані авторкою патенти та свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір також засвідчують практичне значення даної дисертаційної роботи.

Матеріали дослідження впроваджені в навчальну та наукову роботу 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.

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому**

Дисертація викладена українською мовою, науковий стиль описання результатів досліджень, наукових положень та висновків забезпечує легкість і доступність їх сприйняття. Структура та обсяг дисертації Бобецької О.П. відповідають чинним вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, технічне оформлення рукопису якісне, рисунки та таблиці змістовні і не дублюють інформацію. Дисертація містить усі необхідні розділи – анотацію, зміст, список умовних позначень, скорочень та термінів, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз й узагальнення результатів дослідження, висновки, список літературних джерел, додатки. Загальний обсяг дисертації – 213 сторінок друкованого тексту; робота ілюстрована 26 таблицями та 49 рисунками, включає 362 джерела літератури (31 – кирилицею, 331 – латиницею).

В анотації відображено найбільш вагомні результати дисертаційного дослідження, зроблені акценти на наукову новизну та практичну цінність, наведено список публікацій здобувача за темою дисертації, які відображають основні наукові результати, їх апробацію у матеріалах конгресів та конференцій, праці, які додатково відображають результати дисертаційного дослідження. Анотація подана українською та англійською мовами, містить ключові слова дисертації, за структурою та обсягом відповідає діючим вимогам.

У вступі висвітлені сучасний стан проблеми, показний зв'язок з науковими програмами, планами, темами, обґрунтовані мета та завдання дослідження, лаконічно окреслені предмет та об'єкт дослідження, чітко сформульовані положення наукової новизни та практичного значення дослідження, зазначено особистий внесок здобувача, форми оприлюднення результатів дослідження, кількість публікацій та структура дисертації.

В огляді літератури (Розділ 1 «Біохімічні механізми ураження серця та судин за ожиріння, перспективи корекції модуляторами обміну гідроген сульфїду») наведений глибокий аналіз сучасної наукової літератури з питань біологічних властивостей, особливостей метаболізму та реалізації сигнальних функцій малої газової молекули - гідроген сульфїду, висвітлена роль ключових та альтернативних шляхів обміну  $H_2S$ , описані біологічні та медичні аспекти проблеми ожиріння, патобіохімічні механізми розвитку кардіоваскулярної дисфункції за ожиріння, охарактеризовані «еталонні» та потенційні модулятори обміну  $H_2S$  в умовах ожиріння, висвітлені невирішені питання та обґрунтована доцільність дисертаційного дослідження авторки. Особливо слід відмітити інформативну таблицю (1) та ілюстрації (7), які є аналітичним доробком дисертантки на підставі опрацювання наукової літератури.

В другому розділі засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам згідно чинних нормативних документів та законів України, детально описаний дизайн дослідження та серії експериментів, наведена характеристика експериментальних моделей, дієт та лабораторних тварин, методів отримання біологічного матеріалу, біохімічних, імуноферментних, морфологічних методів, описана методика кількісного дослідження експресії гену цистатіонін- $\gamma$ -ліази, методика оцінки соматометричних показників (індексу маси тіла, індексу Лі, індексу ожиріння), методи статистичної обробки результатів. Методи дослідження дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти окресленої мети.

Третій розділ присвячений дослідженню змін стану системи гідроген сульфїду в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння та дії модуляторів сульфїдного обміну. У розділі детально описані особливості динаміки розвитку експериментального ожиріння на тлі висококалорійної дієти; встановлено позитивний кореляційний зв'язок між маркерами ожиріння та формуванням дефіциту  $H_2S$  у серцево-судинній системі, що асоціюється зі зниженням активності  $H_2S$ -синтезуючих ензимів та мітохондріальних ензимів, залучених у процеси окиснення і депонування  $H_2S$ . Вперше встановлено вплив



«еталонних» модуляторів – пропаргілгліцину, натрій гідроген сульфїду та потенційних модуляторів обміну гідроген сульфїду –  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, цинк сульфату, натрій тіосульфату на рівень  $H_2S$  у серці та аорті щурів на тлі ожиріння; засвідчена здатність «потенційних» модуляторів обміну гідроген сульфїду коригувати порушення сульфїдного обміну, асоційовані з ожирінням. Розділ складається з чотирьох підрозділів, результати узагальнені у 12 рисунках та 7 таблицях.

Четвертий розділ висвітлює вплив модуляторів обміну  $H_2S$  на кардіометаболічні чинники (сироваткові рівні вісфатину, адипонектину, цистеїну, ліпідний спектр крові) за експериментального ожиріння. Даний розділ містить основне фактологічне обґрунтування наукової новизни дисертаційного дослідження. Зокрема, у четвертому розділі наведено результати аналізу змін показників сульфїдного обміну, рівня адипокінів та ліпідного спектру сироватки крові, встановлено зв'язок між сироватковими показниками сульфїдного обміну та кардіометаболічними чинниками у щурів за експериментального ожиріння. Доведено, що існує зв'язок між дисадипокінемією, асоційованою з ожирінням, та поглибленням розладів сульфїдного обміну (дефіцитом ендogenous  $H_2S$  та гіперцистеїнемією), а система  $H_2S$  в свою чергу залучена до регуляції рівня адипокінів та ліпідів в сироватці крові за експериментального ожиріння. Результати, наведені у розділі, узагальнені у 12 рисунках та 12 таблицях із зазначенням статистичної значущості.

Розділ 5 присвячений встановленню впливу модуляторів обміну  $H_2S$  на рівні профїброгенних, прозапальних медіаторів та морфологічні зміни в серці щурів за експериментального ожиріння. У даному розділі описано біохімічні зміни, які асоціюються з експериментальним ожирінням (гіпервісфатинемія, гіпоадипонектинемія, підвищення рівня сироваткового ендотелїну-1, зростання рівнів вісфатину й фактору некрозу пухлин  $\alpha$  в міокарді). У цьому розділі авторкою наведено дані, що доводять корегування ознак дисадипокінемії та зниження рівнів медіаторів запалення, фїброгенезу, ендотелїальної дисфункції при застосуванні натрій гідроген сульфїду,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, цинк сульфату.

Також було доведено вплив модуляторів обміну  $H_2S$  на морфологічний стан міокарду щурів за експериментального ожиріння. Розділ складається з двох підрозділів, результати узагальнені у 17 рисунках та 4 таблицях.

У шостому розділі наведено підсумок результатів дослідження, які авторка зіставляє з сучасною науковою інформацією з проблеми, детально обговорює виявлені закономірності, акцентує увагу на дискусійних питаннях і логічно підводить до висновків. Наприкінці розділу авторка наводить графічне узагальнення участі системи  $H_2S$  у патобіохімічних механізмах ушкодження серця і судин за ожиріння та напрямки впливу застосованих метаболічних коректорів на обмін  $H_2S$ , що є авторським доробком дисертантки та вдало підсумовує отримані ним результати.

Узагальнюючий та 5 окремих висновків дисертації повністю відповідають завданням дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу з урахуванням значимості отриманих результатів і підтверджують досягнення поставленої мети дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел наукової літератури оформлений відповідно до існуючих вимог і складається з 362 джерел наукової літератури (31 викладено кирилицею, 331 - латиницею). У списку літератури наведені публікації здобувача, на які є покликання у відповідних розділах роботи.

Дисертацію в цілому слід вважати повністю завершеною науковою працею.

Додатки до дисертації оформлені згідно вимог.

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Оцінюючи дисертаційну роботу Бобецької Олени Пилипівни в цілому позитивно, необхідно відзначити деякі зауваження, які виникли в процесі рецензування роботи:

1. У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» у стислій формі наводиться інформація щодо результатів досліджень, які були

досить детально описані у попередніх розділах. На мою думку, доцільно було більше уваги присвятити порівнянню результатів з даними, отриманими іншими авторами з даного напрямку досліджень.

2. У дисертації зустрічається досить багато графічного матеріалу, що стосується результатів кореляційного аналізу, який можна було б більш стисло представити у таблиці.
3. Розділ 1 перевантажений бібліографічними даними, які доцільно було б використати при обговоренні результатів власних досліджень.

**В плані наукової дискусії до дисертантки виникли наступні запитання:**

1. «Еталонний» модулятор синтезу натрій гідрогенсульфід (NaHS) відомий як «швидкий» донор гідроген сульфід, що забезпечує швидкі але короткотривалі ефекти в серцево-судинній системі. Натомість модулятори, які авторка називає «потенційними» найімовірніше мають більш пролонгований ефект, часто опосередкований, чи коректно в такому разі порівнювати їх ефекти між собою?
2. Як Ви можете пояснити той факт, що при введенні D,L-пропаргілгліцину на тлі експериментального ожиріння рівень гідроген сульфід знизувався одночасно зі зниженням концентрації цистеїну (основного субстрату)?
3. Який біохімічний механізм зростання рівня вісфатину в міокарді та сироватці крові за умов введення D,L-пропаргілгліцину при експериментальному ожирінні? Чи існують інші докази безпосереднього впливу гідроген сульфід на секрецію вісфатину та яким чином це впливатиме на синтез НАД<sup>+</sup> та сиртуїнів в кардіоміоцитах?
4. Автором доведено, що найкращі коригувальні якості стосовно показників обміну гідроген сульфід проявляла ліпоєва кислота. Чи можуть такі зміни бути опосередковані її коригуючим впливом на енергетичний метаболізм, продукцію АТФ у мітохондріях та впливом на секрецію інсуліну? Чи буде H<sub>2</sub>S в такому випадку відігравати ключову роль?

5. Чому в якості маркерів фіброзу Ви обрали ФНПа та ендотелін, адже більш інформативними показниками вважаються галектин-3, sST-2, TGF- $\beta$ ?

### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

За результатами проведеного аналізу тексту дисертації та наукових публікацій ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів дисертаційного дослідження Бобецької Олени Пилипівни не виявлено. Текст дисертації є оригінальним (81,06% авторського тексту за системою StrikePlagiarism), отримані результати є власним доробком здобувача.

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертація Бобецької Олени Пилипівни на тему: **«Роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння»**, представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною, виконаною самостійно науковою працею, що містить новітні наукові результати, положення та висновки, які вирішують актуальну для біології науково-практичну задачу встановлення ролі модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень та рівнем їх аналізу, науковою новизною отриманих результатів, їх теоретичним та 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 авторка **Бобецька Олена Пилипівна** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

професор ЗВО кафедри біологічної хімії

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького,

доктор біологічних наук, професор

Ірина ФОМЕНКО