

## **ЗАТВЕРДЖУЮ**

В. о. ректора ЗВО Вінницького  
національного медичного університету ім. М.І. Пирогова  
д. мед. н., проф. **Юрій ШЕВЧУК**  
« 10 » 2024 р.

## **ВИСНОВОК**

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Бобецької Олени Пилипівни на тему: «Роль модуляторів обміну водень сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

Комісія створена на засіданні кафедри біохімії ім. проф. О.О. Пентюка, протокол № 17 від 03.05.2024 у складі голови – д. мед. н., професора ЗВО, завідувача кафедри медичної та біологічної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова Мельника А.В. та рецензентів – д.мед.н., професора ЗВО, професора кафедри внутрішньої медицини № 1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова Кузьмінової Н.В., к. мед. н., доцента ЗВО, доцента кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Денисюк О.М. Комісією проаналізовано результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспіранткою кафедри біохімії ім. проф. О.О. Пентюка Бобецькою Оленою Пилипівною освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень. Комісія ознайомила з текстом дисертації, опублікованими науковими статтями та тезами за темою дисертації, висновками комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 8 від 25.10.2018, № 4 від 01.04.2024), а також заслухала доповідь здобувача у вигляді публічної презентації дисертаційної роботи на розширеному засіданні кафедри біохімії ім. проф. О.О. Пентюка ВНМУ ім. М.І. Пирогова та відповіді здобувача на запитання учасників наукового зібрання.

### **Актуальність обраної теми дисертації**

Аліментарне ожиріння і досі становить одну з невирішених проблем медицини через епідемічний характер поширення, прогресуюче зниження

адаптивного потенціалу практично усіх органів та систем, суттєве погіршення якості та скорочення тривалості життя. До ключових органів-мішеней, які вражаються при ожирінні, належить серцево-судинна система. Патохімія кардіометаболічної дисфункції, яка формується за ожиріння, включає феномен ліпотоксичності, персистуючий запальний процес, оксидативний стрес, розлади гормональної регуляції обміну речовин та енергії, метаболічної активності адипоцитів, порушення продукції вазоактивних медіаторів, мітохондріальну дисфункцію в клітинах серця та судин, інтерстиціальний міокардіофіброз, порушення гемодинаміки, інсулінорезистентність.

До регуляції функціонального стану серцево-судинної системи залучена низькомолекулярна біологічно-активна сполука – гідроген сульфід, що регулює скоротливість кардіоміоцитів, має вазодилатуючий, проангіогенний, антиатерогенний, антиоксидантний, протизапальний, антиапоптичний, антифібротичний, ендотеліопротекторний ефекти, регулює агрегацію тромбоцитів, системну та коронарну гемодинаміку, перфузію органів і тканин, підвищує резистентність міокарду до гіпоксії та ішемії, регулює мітохондріальні функції, обмін речовин та енергії, експресію генів, впливаючи на активність факторів транскрипції. У серцево-судинній системі людини утворення  $H_2S$  переважно відбувається з L-цистеїну за участі ензимів цистатіонін- $\gamma$ -ліази та цистеїнамінотрансферази разом з 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазою. Додатковим джерелом ендогенного  $H_2S$  може слугувати реакція відновлення тіосульфат-аніону за участі тіосульфатсульфуртрансфераз, 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази, глутатіону, тіоредоксину. Ензим цистатіонін- $\gamma$ -ліаза експресується і у жировій тканині (зокрема периваскулярній). Утилізація  $H_2S$  відбувається в мітохондріях у реакціях окиснення до тіосульфату та сульфіту (за участі сульфідхінооксидоредуктазної системи та сульфітоксидази).  $H_2S$  депонується у складі полісульфідів, персульфідів та сульфанзв'язаній формі за участі сульфуртрансфераз та тіоредоксину у мітохондріях. Існують переконливі експериментальні докази, що пригнічення продукції  $H_2S$  у серцево-судинній системі за ожиріння посилює

кардіометаболічні розлади та ендотеліальну дисфункцію, у той час як модулятори обміну  $H_2S$  (донори, прекурсори  $H_2S$ , кофактори  $H_2S$ -синтезуючих ензимів) забезпечують кардіовазопротекцію. Результати наукових досліджень свідчать, що за ожиріння підвищується рівень цистеїну (головного субстрату для синтезу  $H_2S$  в серцево-судинній системі та жировій тканині) в плазмі крові, що є фактором ризику ожиріння та серцево-судинної патології. Тому роль системи  $H_2S$  у патогенезі кардіоваскулярної дисфункції за ожиріння остаточно не з'ясована і напрямки корекції обміну  $H_2S$  в серцево-судинній системі не визначені. У жировій тканині продукується широкий спектр адипокінів з різноспрямованим впливом на активність процесів запалення, атерогенезу, ліпогенезу. Адипокіни реалізують локальні та системні ефекти, регулюючи харчову поведінку, чутливість клітин-мішеней до інсуліну, факторів росту, медіаторів запалення, апоптозу, фіброгенезу. Відомо, що ожиріння асоціюється з розвитком дисадипокінемії, яка характеризується ініціацією синдрому системного персистуючого запалення внаслідок посиленої секреції адипоцитами прозапальних адипокінів за одночасного зниження секреції протизапальних адипокінів. Окремі адипокіни (вісфатин, адипонектин) експресуються в тканинах серця та судин, проте їх зв'язок з системою  $H_2S$  не з'ясовано. Таким чином, зміни різних ланок обміну  $H_2S$  та пов'язаних з ним процесів в серцево-судинній системі, як і напрямки їх корекції за умов ожиріння не з'ясовані.

Тому, 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, а її мета спрямована на з'ясування участі системи гідроген сульфїду в механізмах розвитку метаболічної кардіоміопатії за експериментального ожиріння та обґрунтування можливих шляхів кардіопротекції модуляторами обміну  $H_2S$ . Для реалізації обраної мети автором сформульовано та вирішено 5 наукових завдань, які відповідають темі та меті дисертаційного дослідження.

**Ступінь обґрунтованості положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота викладення в опублікованих працях.**

Робота в цілому подана як суцільне закінчене наукове дослідження, присвячене з'ясуванню участі системи гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи за експериментального ожиріння та обґрунтуванню можливих шляхів кардіопротекції модуляторами обміну  $H_2S$ . Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-практичному рівні і базується на достатній для вирішення поставлених завдань кількості соматометричних, біохімічних, імуноферментних, молекулярно-генетичних, морфологічних досліджень.

Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. У відповідності до завдань дослідження було виконано біохімічні дослідження (рівні  $H_2S$ , цистеїну, ліпідний спектр крові, активність  $H_2S$ -синтезуючих ензимів, ензимів, залучених в депонування та утилізацію сульфідів в мітохондріях), імуноферментний аналіз (рівні вісфатину, адипонектину, фактору некрозу пухлини альфа, ендотеліну-1), молекулярно-генетичні дослідження (рівень експресії гену цистатіонін- $\gamma$ -ліази), морфологічні дослідження.

Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів. Назва дисертації відповідає її змісту. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

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.

### **Публікації за темою дисертації з особистим внеском здобувача**

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.

Безпосередній особистий внесок здобувача до наукових публікацій є наступним:

### **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Bobetska O. P., & Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H<sub>2</sub>S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145>

(Фахове видання України (Категорія Б). Журнал індексується Google Scholar, CrossRef, Ulrichsweb, Proquest, DOJ, Index Copernicus. Особистий внесок – здобувач провела експериментальні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті)

2. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну H<sub>2</sub>S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. *Медична та клінічна хімія*, 4(98), 5-13. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14362>

(Фахове видання України (Категорія Б). Журнал індексується Google Scholar, CrossRef, Ulrichs Periodicals Directory, Index Copernicus, BASE (Bielefeld Academic Search Engine). Особистий внесок – здобувач провела експериментальні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті)

3. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на експресію гена CSE, рівні прозапальних та профїброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*, 4(98), 13–20. <https://doi.org/10.25040/ecrb2023.04>

(Фахове видання України (Категорія Б). Журнал індексується CrossRef, Index Copernicus, Google Scholar, Infobase Index, Cite factor, Medical Journals Links. Особистий внесок – здобувач провела експериментальні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті)

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

4. Заїчко, Н. В. & Бобецька, О. П. (2024). Сучасні уявлення про вісфатин як метаболічний чинник кардіоваскулярної дисфункції (огляд літератури). *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 1(28), 151-155. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-26](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-26)

(Фахове видання України (Категорія Б). Журнал індексується CrossRef, Index Copernicus, Google Scholar Metrics, National Library of Ukraine Vernadsky. Особистий внесок – здобувач провела інформаційний пошук у спеціалізованих наукових базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar, провела узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті)

5. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., Штатцько, О. І., & Остренюк, Р. С. (2020). Спосіб корекції обміну гідрогену сульфїду за аліментарного ожиріння в експерименті (Патент України № 143133). Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=269727>

(Особистий внесок – здобувач брала участь у моделюванні ожиріння, виконанні біохімічних досліджень, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення патенту виконано у співавторстві)

6. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., & Штатсько, О. І., (2020). *Спосіб корекції обміну гідрогену сульфїду за алїментарного ожирїння в експериментї* (Патент України № 143134). Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=269728>

*(Особистий внесок – здобувач брала участь в моделюванні ожирїння, виконанні біохїмічних досліджень, статистичного аналізу та узагальнення матеріалу, написання та оформлення патенту виконано у співавторстві)*

7. Бобецька, О.П., Острєнюк, Р.С., Заїчко, Н.В., Самборська, І.А. & Блажченко, В.В. (2023). *Методика моделювання кардіоміопатїї за експериментального ожирїння* (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №122462 від 28 грудня 2023 р.). Міністерство економіки України. Національний орган інтелектуальної власності. Державна організація «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»

*(Особистий внесок – здобувач брала участь в моделюванні ожирїння, виконанні біохїмічних досліджень, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення патенту виконано у співавторстві)*

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

8. Бобецька, О.П., & Заїчко, Н. В. (2019). Вплив довготривалої висококалорійної дієти на рівень вісфатину в сироватці крові щурів. У В. М. Мороз, О. В. Власенко, & Н. І. Волощук (Ред.), Перший крок в науку – 2019: матеріали XVI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 18-19 квітня, 2019 (с. 427-428). ВНМУ. <https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/4436>

*(Особистий внесок – здобувач брала участь в моделюванні ожирїння, виконанні імуноферментного дослідження сироватки крові щурів, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез виконано у співавторстві)*

9. Zaichko, N. V., Blazhchenko, V. V., Bobetska, O. P., & Filchukov, D.O. (2019). Effects of zinc sulfate, sodium thiosulfate and alpha ketoglutarate on hydrogen sulfide production in the kidney of obese rats. *Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня 2019 (с. 186). Медична та клінічна хімія, 21 (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига».* <http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

*(Особистий внесок – здобувач брала участь в моделюванні ожиріння, виконанні біохімічних досліджень, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез виконано у співавторстві)*

10. Zaichko, N. V., Palamarchuk, I. V., Blazhchenko, V. V., Ostrenyuk, R. S., & Bobetska O. P. (2019). Age related changes in hydrogen sulfide metabolism in rats organs: connection with mediators of angiogenesis. *Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня 2019 (с. 187–188). Медична та клінічна хімія, 21 (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига».* <http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

*(Особистий внесок – здобувач брала участь в проведенні експерименту, виконанні біохімічних досліджень, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез виконано у співавторстві)*

11. Bobetska, O. P., Zaichko, N.V., & Shtatko, O.I. (2019). The influence of hydrogen sulfide metabolism modulators on visfatin production in rats with experimental obesity. *Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня - 4 жовтня 2019 (с. 186-187). Медична та клінічна хімія, 21 (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига».* <http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

*(Особистий внесок – здобувач брала участь в проведенні експерименту, виконанні біохімічних досліджень, провела статистичний аналіз та*



*узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез виконано у співавторстві)*

12. Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2019). Вплив тіосульфату натрію на рівень гідроген сульфїду та показники тіол-дисульфїдного обміну в нирках та міокарді щурів за експериментального ожиріння. У М. М. Рожко, & Л. М. Шафран (Гол.), Бабенківські читання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 жовтня, 2019 (с. 26) ІФНМУ.  
[https://www.ifnmu.edu.ua/images/diyalnist\\_universitetu/konferencii/2019/%D0%91%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D1%96%D0%B2%D1%81%D1%8C%D0%BA%D1%96%20%D1%87%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F%202019.pdf](https://www.ifnmu.edu.ua/images/diyalnist_universitetu/konferencii/2019/%D0%91%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D1%96%D0%B2%D1%81%D1%8C%D0%BA%D1%96%20%D1%87%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F%202019.pdf)

*(Особистий внесок – здобувач брала участь в проведенні експерименту, виконанні біохімічних досліджень, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез виконано у співавторстві)*

13. Заїчко, Н. В., Бобецька, О. П., & Блажченко, В. В. (2019). Вплив ліпоєвої кислоти на продукцію гідроген сульфїду в міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. В. М. Мороз & О. О. Яковлева (Ред.), Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини: матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участі міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, м. Вінниця 7-8 листопада, 2019 (с. 77-78). Нілан-ЛТД

*(Особистий внесок – здобувач брала участь у проведенні експерименту, виконанні біохімічних досліджень, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез виконано у співавторстві)*

14. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В. & Бобецька, О. П. (2020). Вплив таурину на продукцію гідроген сульфїду в міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. У А. А. Котвіцька, В. А. Капустник, Г. Б. Кравченко, О. А.

Наконечна, & Т. О. Брюханова (Ред.), Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 2 жовтня 2020 (с. 11). НФаУ.  
<https://biochem.nuph.edu.ua/naukovo-praktichna-konferencija-z-mizhn/>

*(Особистий внесок – здобувач брала участь в проведенні експерименту, виконанні біохімічних досліджень міокарду та нирок щурів, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез виконано у співавторстві)*

15. Блажченко, В. В., Бобецька, О.П., & Заїчко, Н. В. (2020). Вплив таурину на рівень гідроген сульфїду та маркери оксидативного стресу в міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. У В. М. Мороз, О. В. Власенко, & Н. І. Волощук (Ред.), Перший крок в науку – 2020: матеріали XVII міжнародної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 8-10 квітня 2020, (с.482-483). ВНМУ.  
<https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/5537>

*(Особистий внесок – здобувач брала участь у проведенні експериментального дослідження, статистичного аналізу та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез)*

16. Заїчко, Н. В., Бобецька, О. П., Остренюк, Р. С. & Блажченко, В. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на продукцію медіаторів ліпогенезу в серцево-судинній системі щурів за дієт-індукованого ожиріння. Львівські хімічні читання-2023: збірник наукових праць XIX наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства ім. Шевченка, м. Львів, 29-30 травня 2023 (с.19). ЛНУ.

*(Особистий внесок – здобувач брала участь в аналізі та узагальненні матеріалу, написання та оформлення тез виконано у співавторстві)*

17. Бобецька, О. П., Заїчко, Н. В. & Блажченко, В. В. (2023). Вплив цинк сульфату, тіосульфату натрію та таурину на експресію цистатіонін-гама-ліази в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. У М. М. Рожко, & Л. М. Шафран (Гол.), Бабенківські читання: матеріали науково-

практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 26-27 жовтня, 2023 (с. 18) ІФНМУ.

<https://www.ifnmu.edu.ua/images/icagenda/files/Babenko.pdf>

*(Особистий внесок – здобувач брала участь в експериментальних дослідженнях, статистичному аналізі та узагальненні матеріалу, написання та оформлення тез виконано у співавторстві)*

### **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Дисертаційна робота виконана в рамках планових НДР кафедри біохімії ім. проф. 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 маркерів запалення та фіброгенезу, морфологічного стану міокарду та аорти щурів показано, що за умов експериментального ожиріння серед модуляторів обміну  $H_2S$  (кофакторів та метаболітів сірковмісних амінокислот) найбільш виразним кардіовазопротекторним потенціалом володіють  $\alpha$ -ліпоева кислота та цинк сульфат, у той час як натрій гідроген сульфід та натрій тіосульфат демонструють помірну кардіопротекторну дію. Експериментально обґрунтовані нові шляхи підвищення адаптаційного потенціалу серцево-судинної системи за умов ожиріння на основі модуляції транссульфуразних та тіосульфатсульфуртрансферазних шляхів обміну  $H_2S$ . Практичне значення результатів дослідження підтверджується 2 патентами України на корисні моделі (№143133; №143134), 1 свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір (№ 122462).

Результати дослідження використовуються в науковій роботі та навчальному процесі кафедр біохімії ім. проф. О.О. Пентюка, фармакології, патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри біологічної хімії Харківського

національного медичного університету, 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.

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і основних положень дисертації.**

Дисертація викладена українською мовою на 213 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 362 найменувань (з них 331 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 26 таблицями та 49 рисунками. На початку дисертації наведений «Перелік умовних позначень, скорочень і термінів», який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації.

Дисертаційна робота написана автором із використанням зрозумілих формулювань та логічних заключень. В дисертації обґрунтовано актуальність теми, висвітлені мета, завдання роботи, її наукова новизна та практичне значення.

У «Вступі» дисертації автор переконливо доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, визначені конкретні завдання дослідження, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження. Представлені відомості про наукову новизну роботи, практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на наукових та науково-практичних конференціях і конгресах, впровадження їх в практику закладів освіти тощо.

**Огляд літератури** побудований на аналізі великої кількості сучасних джерел інформації (262 джерела, з них 248 латиницею) і свідчить про вміння дисертанта працювати з літературою, добре володіння ним методами аналізу та синтезу наукової інформації, що присвячена з'ясуванню участі системи гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи за

експериментального ожиріння та обґрунтуванню шляхів корекції виявлених порушень можливими модуляторами обміну  $H_2S$ . Даний розділ закінчується резюме, у якому автором підсумовано сучасний погляд на проблему, зроблені акценти та дискусійні та невирішені питання, обґрунтовано доцільність даного дисертаційного дослідження.

У розділі **«Матеріали та методи дослідження»** детально наведені характеристика експериментальних тварин, діет та моделей; засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам; описані методи оцінки соматометричних та морфометричних параметрів ожиріння у щурів; методика отримання біологічного матеріалу; біохімічні методи дослідження показників обміну гідроген сульфід у серцево-судинній системі щурів, методи лабораторної оцінки показників сироватки крові, функціонального стану серцево-судинної системи, методика дослідження експресії ензиму цистатіонін- $\gamma$ -ліази, методи морфологічних досліджень, статистичної обробки цифрового матеріалу.

Основні результати дисертаційного дослідження наведені у 3, 4, 5 розділах дисертації, викладених на 54 сторінках. Саме в них Бобецька О. П. характеризує зміни соматометричних параметрів, рівні гідроген сульфід, цистеїну, адипокінів, медіаторів запалення й фіброгенезу у сироватці крові та серцево-судинній системі щурів на фоні висококалорійної дієти та за умов впливу модуляторів обміну гідроген сульфід, вплив модуляторів обміну гідроген сульфід на морфофункціональний стан серцево-судинної системи щурів за експериментального ожиріння. Всі розділи власних досліджень закінчуються стислими інформативними резюме, які додатково підкреслюють важливість та новизну одержаних результатів.

**Розділ 3 «Стан системи гідроген сульфід у серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння та за дії модуляторів сульфідного обміну»** складається 4-х підрозділів, у яких відображено результати дослідження показників обміну  $H_2S$  в міокарді та аорті щурів за експериментального ожиріння та проведена оцінка їх зв'язку з соматометричними параметрами; проведено

порівняльну оцінку впливу ліпоєвої кислоти, цинку сульфату, тіосульфату натрію та «еталонних» модуляторів обміну  $H_2S$  (пропаргілгліцину та натрій гідроген сульфід) на обмін  $H_2S$  в серцево-судинній системі щурів за умов експериментального ожиріння. Охарактеризована динаміка розвитку експериментального ожиріння у щурів за умов застосування висококалорійної дієти; проаналізовано вплив модуляторів сульфідного обміну на соматометричні параметри тварин з експериментальним ожирінням. Засвідчено, що використаний раціон (4,33 ккал/г, 39,5 % жирів з калоражем проти 2,71 ккал/г, 10,8 % жирів у стандартній дієті) дозволяє відтворити аліментарне ожиріння у щурів упродовж 8 тижнів (з підвищенням індексу маси тіла на 20 %і більше та збільшенням індексу Лі вище 0,310). Показано, що за умов експериментального ожиріння відбувається формування дефіциту  $H_2S$  в серцево-судинній системі щурів, що асоціюється зі зниженням активності ключових  $H_2S$ -синтезуючих ензимів, пригніченням активності мітохондріальних ензимів, залучених у процеси окиснення та депонування  $H_2S$ , зниженням рівня міокардіальної та судинної експресії гену цистатіонін- $\gamma$ -ліази. Більш чутливим до впливу експериментального ожиріння є шлях цистатіонін- $\gamma$ -ліази та цистеїнамінотрансферази разом з 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазою, порівняно з тіосульфатзалежним шляхом продукування  $H_2S$ . За експериментального ожиріння зниження активності ензимів синтезу, депонування та утилізації  $H_2S$  асоціюється з підвищенням індексу ожиріння та сумарної маси жирової тканини. Показано здатність натрій гідроген сульфід,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, цинк сульфату та натрій тіосульфату коригувати рівень  $H_2S$ , зменшувати вплив висококалорійної дієти на процеси десульфурування L-цистеїну, тіосульфат-залежні реакції утворення  $H_2S$  та підвищувати активність тіоредоксинредуктази та сульфітоксидази в міокарді та аорті щурів з експериментальним ожирінням.  $\alpha$ -ліпоєва кислота та цинк сульфат більш ефективно коригують активність цистатіонін- $\gamma$ -ліази та цистеїнамінотрансферази/3-меркаптопіруватсульфуртрансферази та тіоредоксинредуктази, підвищують експресію гену цистатіонін- $\gamma$ -ліази в

міокарді та аорті, тоді як натрій тіосульфат забезпечує найбільш ефективну корекцію активності тіосульфат(тіол)сульфуртрансферази та сульфітоксидази за відсутності впливу на експресію гену цистатіонін- $\gamma$ -ліази. Розділ ілюстрований 12 рисунками та 7 таблицями, які відображають статистичну значущість одержаних результатів.

**Розділ 4 «Вплив модуляторів обміну  $H_2S$  на кардіометаболічні чинники за експериментального ожиріння»** складається із 4-х підрозділів, у яких відображені результати дослідження впливу модуляторів обміну  $H_2S$  на кардіометаболічні чинники (сироваткові рівні вісфатину, адипонектину, цистеїну, ліпідний спектр крові) та оцінка асоціацій між показниками сульфідного обміну в сироватці крові та кардіометаболічними чинниками за ожиріння. Цей розділ є головною частиною роботи та містить результати ретельного аналізу змін показників сульфідного обміну, рівня адипокінів та ліпідного спектру сироватки крові. Автором доведено зв'язок між показниками сульфідного обміну в сироватці крові та кардіометаболічними чинниками у щурів за експериментального ожиріння. Дисертантом встановлено, що дисадипокінемія (із розвитком гіпервісфатинемії та гіпоадипонектинемії) пов'язана з поглибленням змін в обміні сірковмісних сполук, а саме зі зниженням сироваткового рівня  $H_2S$  та гіперцистеїнемією, а система  $H_2S$  залучена до регуляції рівня адипокінів та ліпідів в сироватці крові за експериментального ожиріння. Даний розділ роботи містить 12 таблиць та 12 рисунків, які ілюструють вирішення поставлених автором наукових завдань і засвідчують статистичну значущість одержаних результатів.

**Розділ 5 «Вплив модуляторів обміну  $H_2S$  на рівні профібrogenних, прозапальних медіаторів та морфологічні зміни в серці щурів за експериментального ожиріння»** містить 2 підрозділи, що присвячені дослідженню впливу модуляторів обміну  $H_2S$  на рівні вісфатину, фактору некрозу пухлин альфа в міокарді, ендотеліну-1 в сироватці крові щурів за експериментального ожиріння, а також впливу модуляторів обміну  $H_2S$  на

формування морфологічних змін у міокарді щурів за експериментального ожиріння. Автором показано, що розвиток експериментального ожиріння супроводжується формуванням кардіоваскулярної дисфункції, біохімічними ознаками якої є гіпервісфатинемія, гіпоадипонектинемія зі збільшенням індексу вісфатин/адипонектин, зростання рівнів медіаторів запалення, фіброгенезу, ендотеліальної дисфункції (вісфатину й фактору некрозу пухлин  $\alpha$  в міокарді та ендотеліну-1 в сироватці крові). Застосування коректорів обміну  $H_2S$  (натрій гідроген сульфід,  $\alpha$ -ліпоевої кислоти, цинк сульфату) зменшує ознаки дисадипокінемії, забезпечує зниження рівнів фактору некрозу пухлин  $\alpha$  та ендотеліну-1, сповільнює розвиток ушкодження кардіоміоцитів та ендотелію за експериментального ожиріння. Морфологічно підтверджено, що за умов експериментального ожиріння ліпоева кислота, цинк сульфат, натрій гідроген сульфід та, меншою мірою, натрій тіосульфат зменшують мікроскопічні ознаки ушкодження кардіоміоцитів та ендотелію за експериментального ожиріння. Розділ ілюстрований 4 таблицями та 17 рисунками.

У розділі «**Аналіз і узагальнення результатів дослідження**» Бобецька О.П. підсумовує результати дослідження і проводить порівняльну оцінку з сучасною науковою інформацією з проблеми, детально обговорює виявлені закономірності, акцентує увагу на дискусійних питаннях і логічно підводить до висновків. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати досліджень, проведених Бобецькою О.П. Наприкінці розділу автор наводить графічне узагальнення патобіохімії ураження серця та судин за умов ожиріння та роль модуляторів обміну  $H_2S$  у метаболічній кардіопротекції.

Основні результати роботи сформульовані автором у 5 висновках, які є конкретними, зроблені на основі фактичного матеріалу і базуються на цифрових даних, містять відповіді на поставлені задачі дослідження, і засвідчують важливість встановлення ролі системи гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи за експериментального ожиріння і обґрунтування шляхів корекції виявлених порушень модуляторами обміну  $H_2S$ .



Дисертація добре ілюстрована, містить 26 таблиць, 49 рисунків, 2 додатки.

Первинна документація дисертаційної роботи представлена в повному об'ємі і повністю відповідає змісту дисертаційного дослідження. Перевірка первинної документації показала повну достовірність усіх первинних документів. Під час перевірки узагальнених даних з фактичним матеріалом виявлена їх повна відповідність.

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

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

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

Автор не порушував принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Бобецької О.П. на тему: «Роль модуляторів обміну гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння» обсягом 213 сторінок друкованого тексту було перевірено на плагіат програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism». 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.

### **Результати обговорення презентації на засіданні кафедри (структурного підрозділу)**

За результатами обговорення презентації на засіданні кафедри слід відзначити, що дисертант володіє матеріалами дисертаційного дослідження, відповідає на запитання, пов'язані із дисертаційною роботою, дотримується таймінгу доповіді, інформація представлена у доповіді відповідає матеріалам дисертаційного дослідження.

## **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, висвітленню результатів роботи у вітчизняних та закордонних періодичних наукових виданнях, дисертація оформлена згідно наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

*Узагальнюючи дані, наведені у рецензії, потрібно відзначити, що на момент проведення фахового семінару для апробації дисертації усі неточності усунені, зауваження ліквідовані. Претензій до дисертанта та його роботи немає. Дисертаційна робота в повній мірі відповідає спеціальності 222 «Медицина»*

## **ВИСНОВОК**

Дисертація Бобецької Олени Пилипівни на тему: «Роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах 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 участі системи гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи за експериментального ожиріння та обґрунтуванні шляхів кардіопротекції модуляторами обміну H<sub>2</sub>S.

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають вагоме значення для сучасної науки і медицини 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 Постановами КМ №341 від 21 березня 2022 р., №502 від 19 травня 2023 р. та №507 від 3 травня 2024 р. та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Висновок підготовано за результатами фахового семінару, який відбувся 10 травня 2024 року на кафедрі біохімії ім. проф. О.О. Пентюка дистанційно на платформі Google Meet за участю фахівців кафедри біохімії імені професора О.О. Пентюка, медичної та біологічної хімії, внутрішньої медицини №1, фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Головуючий на засіданні кафедри  
біохімії ім. проф. О. О Пентюка**

д.мед.н., професор ЗВО,  
завідувач кафедри  
медичної та біологічної хімії  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова  
10.05.2024 року



Андрій МЕЛЬНИК



Лідпис *Мельника А.*  
Завіряю  
*А.О. Пентюк* - відділу кадрів  
Вінницького національного  
Медичного університету  
ім. М. І. Пирогова  
*А.О. Пентюк*  
"10" травня 2024 р.