

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента **ПАШИНСЬКОЇ**

Ольги Степанівни, доцента ЗВО кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу аспіранта кафедри фармакології **Матяша Олександра Романовича** на тему: *«Роль гідроген сульфід у патогенезі та корекції ураження серця за алкогольної кардіоміопатії (експериментальне дослідження)»*,

представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду

ДФ 05.600.137, створена згідно до наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 72 від 25 квітня 2025 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 9 від 24 квітня 2025 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Згідно статистичним даним отриманим за останні роки кардіоміопатія стає все більш поширеним захворюванням серед дорослого населення, при цьому не має певної регіональної залежності і лишається основною причиною розвитку серцевої недостатності і раптової смерті. Алкогольна кардіоміопатія є наслідком зловживання алкоголем через порушення катаболізму спиртів і токсичного впливу етанолу і його домішок. За класифікацією АКМП відноситься до різновиду дилатаційної кардіоміопатії. Не дивлячись на те, що поширеність захворювання доволі однорідна в світі, все ж таки відмічається збільшення нових випадків АКМП в країнах з нестабільною економікою, війнами, де, безперечно, має місце збільшення вживання алкоголю населенням, як одним із способів зниження тривожності. На сьогодні достатньо уваги приділено вивченню основних молекулярних механізмів алкоголь-індукованого ураження серця, серед яких важливу роль відіграють оксидативний стрес, апоптоз, порушення енергетичного

метаболізму, мітохондріальна та ендотеліальна дисфункція тощо. Знання патологічних механізмів є необхідними для створення адекватних протоколів лікування АКМП. Проте як завжди, не дивлячись на певний прогрес у вивченні проблеми, залишається і багато відкритих питань, як в механізмах розвитку патологічного процесу, так і в профілактиці та лікуванні. Залишається без відповіді різниця в ступені і швидкості відновлення серцевої функції після припинення вживання алкоголю, можливість корекції генетичного фактора розвитку та прогресування алкогольної кардіоміопатії, а також відсутність препаратів, спрямованих на корекцію молекулярних механізмів розвитку цього патологічного стану

Одним із сучасних наукових напрямків медицини є вивчення сигнальної молекули гідроген сульфід (H_2S) та її ролі у фізіології та патофізіології серцево-судинної системи. На сьогодні доведена чисельна кількість ефектів гідроген сульфід, серед яких антиоксидантний, антиапоптотичний, протизапальний та інші, які дають можливість реалізації захисної ролі H_2S в лікуванні ішемічно-реперфузійних уражень різних органів.

Вплив сигнальної молекули гідроген сульфід на патогенез алкогольної кардіоміопатії залишається на сьогодні не вивченим, як і здатність речовин, які модулюють рівень H_2S в міокарді коригувати патофізіологічні та біохімічні порушення в серці, що виникли внаслідок зловживання алкоголем. Тому **актуальність** дисертаційної роботи Матяша О.Р. не викликає сумнівів та заслуговує підтримки, оскільки в ній досліджено роль системи гідроген сульфід в механізмах етанол-індукованого ураження серця та обґрунтовано нові підходи до фармакотерапії алкогольної кардіоміопатії.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційне дослідження Матяша Олександра Романовича виконане на високому науковому та методичному рівнях. Проведено ретельний

патентно- інформаційний пошук, виконано аналіз значної кількості наукових джерел. Мета і задачі роботи сформульовані чітко та обґрунтовано. Об'єкт, предмет дослідження вибрані ретельно, а методичні прийоми цілком сучасні. Вірогідність отриманих експериментальних даних доведена відповідною статистичною обробкою з використанням сучасних методів узагальнення та аналізу результатів наукового дослідження. Комісією з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 8 від 25 жовтня 2018 р., протокол №7 від 01 листопада 2023 р.) не було виявлено порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи. Висновки сформульовані чітко і є логічним та обґрунтованим результатом проведених досліджень та поставлених задач.

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

Представлена дисертаційна робота характеризується беззаперечною науковою новизною. Так автором роботи вперше показано, що в патогенезі ураження серця за алкогольної кардіоміопатії неабияку роль відіграють порушення процесів ензиматичного утворення та утилізації H_2S в міокарді та судинах.

Уперше проведене комплексне дослідження ролі сигнальної системи H_2S в механізмах розвитку алкогольного ураження серця, оцінено роль модуляторів обміну H_2S в біохімічних та морфологічних порушеннях в міокарді за тривалої алкоголізації.

Підтверджено, що при АКМП суттєво зменшується вміст H_2S в міокарді, що є наслідком зниження активності ензиматичного синтезу H_2S , посилення окиснювальної деградації газотрансміттера та пригнічення активності його депонування у складі персульфідів в міокарді.

Отримані результати поглибили розуміння динаміки біохімічних маркерів ураження міокарда на тлі тривалого введення алкоголю. Розвиток АКМП викликає цитоліз кардіоміоцитів, індукцію запалення та апоптотичні

явища, ознаки ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу на тлі виснаження антиоксидантного захисту міокарду, що тісно асоціюються з порушеннями обміну гідроген сульфід у серці.

В роботі доведено, що підвищення вмісту гідроген сульфід у організмі (як результат введення його донору, NaHS) зменшує ознаки патохімічних порушень в серці на тлі алкогольної кардіоміопатії. А інгібування його синтезу за введення пропаргілгліцину поглиблює патохімічні порушення за алкогольного ураження серця.

Отримані нові дані щодо змін гістоструктури міокарду та судин на тлі тривалого введення етанолу. Вперше доведено що зазначені порушення значно зменшувались за умов застосування донору гідроген сульфід.

Отримані результати знайшли відображення в 9 наукових працях. Серед них 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах (1 входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science), 4 статті в фахових наукових періодичних виданнях України у галузі медичних наук, зареєстрованих у ДАК МОН України, 4 тез доповідей на наукових форумах.

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

Робота виконана в рамках планових НДР Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України: «Дослідження фармакологічних властивостей біологічно активних сполук рослинного та синтетичного походження» (Державний реєстраційний номер: 0124U000156) та «Роль H_2S -сигнальної системи у модуляції біологічної активності та токсичності лікарських засобів та біологічно-активних речовин» (Державний реєстраційний номер 0124U002903). Дисертант є співвиконавцем зазначених тематик.

У висновках об'єднано та систематизовано найбільш вагомі результати дисертаційного дослідження, обґрунтовується їх достовірність, представлено власне бачення та розуміння науково-практичної задачі та можливих шляхів

її розв'язання. Наукові положення та висновки, сформульовані автором, викладені логічно і послідовно, є науково обґрунтованими достатньою кількістю досліджень, виконаних на високому рівні з використанням сучасних методичних прийомів та їх коректної статистичної обробки, які підтверджують вірогідність отриманих результатів. Висновки відповідають поставленим завданням дисертаційної роботи, віддзеркалюють її зміст та свідчать про досягнення поставленої мети.

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

Отримані та сформульовані Матяшем О.Р. наукові положення відповідають високому рівню теоретико-методологічного та практичного обґрунтування, про що свідчить використання широкої бази літературних джерел за темою дисертації та міждисциплінарний підхід до аналітики проблеми. Мета і завдання дослідження чітко сформульовані, їх результатом стало обґрунтування нових підходів до фармакотерапії алкогольної кардіоміопатії на основі дослідження ролі системи гідроген сульфід у механізмах етанол-індукованого ураження серця.

Матяш О.Р. особисто виконав патентний пошук, здійснив аналіз літературних джерел за темою дисертації. Під керівництвом наукового керівника було сформульовано мету та завдання роботи, а також проведено планування дослідження. Матяш О.Р. засвоїв всі необхідні експериментальні методи дослідження – моделювання алкогольної кардіоміопатії, оцінку впливу надлишку та дефіциту гідроген сульфід на динаміку основних біохімічних показників стану серцево-судинної системи. За безпосередньої участі автора були проведені біохімічні, імуноферментні та гістологічні дослідження. Дисертантом особисто було проведено статистичну обробку цифрових даних, проаналізовано отримані результати, складено таблиці та рисунки, підготовлено та написано розділи роботи. У співпраці з науковим керівником автор роботи здійснив аналіз та узагальнення отриманих результатів, а також оформив висновки з дисертації. Все це доводить високий

рівень виконання поставленого завдання і свідчить, що дисертант в повній мірі оволодів методологією наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати проведеного дослідження розширюють теоретичні уявлення щодо ролі системи гідроген сульфід у патогенезі алкогольної кардіоміопатії, аргументують доцільність корекції його рівня в якості можливої мішені для кардіопротекції. В роботі теоретично обґрунтовано та експериментально доведено можливість регулювання порушень роботи серця при алкогольній кардіоміопатії за допомогою модуляторів обміну гідроген сульфід з метою підвищення ефективності фармакотерапії цього патологічного стану.

Результати дослідження впроваджені у науково-педагогічний процес кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри клінічної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського Національного університету ім. Тараса Шевченка; кафедри фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету; кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та в науковий процес лабораторії молекулярної фармакології та медицини Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати наукового дослідження Матяша О.Р., що представлені в дисертації та наукових публікаціях, доречно рекомендувати до широкого використання в науково-методичній та науковій роботі кафедр фармакології, клінічної фармакології, внутрішньої медицини, та ін. вищих медичних навчальних закладів України та наукових лабораторій.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Автор не запозичував ідеї та/або результати роботи інших співавторів у сумісних публікаціях. За результатами перевірки та аналізу матеріалу

дисертації слід відмітити оригінальність викладеного матеріалу. Запозичені цитати коректно позначені та відображені в списку літератури. Дисертантом дотримано вимоги законодавства про авторське право. Комп'ютерною програмою “Strike Plagiarism” виявлено присутність окремих співпадінь з власними публікаціями, посиланнями на літературу, загальною термінологією. У рецензованій дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату або самоплагіату, фабрикації або фальсифікації чи інших порушень, які б могли поставити під сумнів самостійний характер виконання Матяшем О.Р. представленого наукового дослідження.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Матяша Олександра Романовича на тему: **«Роль гідроген сульфід у патогенезі та корекції ураження серця за алкогольної кардіоміопатії (експериментальне дослідження)»**, яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в обґрунтуванні нових підходів до фармакотерапії алкогольної кардіоміопатії на основі дослідження ролі системи гідроген сульфід у механізмах етанол-індукованого ураження серця.

За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків, 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 р. «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

кандидат медичних наук

доцент ЗВО кафедри фармакології

ВНМУ ім. М. І. Пирогова

Ольга ПАШИНСЬКА