

ВІДГУК

офіційного опонента доктора біологічних наук, професора

Бленічева Ігора Федоровича,

на дисертаційну роботу аспіранта

кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова

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.

Алкогольна кардіоміопатія є серйозним захворюванням, яке викликане тривалим вживанням алкоголю і призводить до структурних і функціональних змін у серці. Однією з ключових складових, що впливають на розвиток цього захворювання, є система гідроген сульфід (H_2S). У останні роки зростає інтерес до дослідження ролі H_2S у патогенезі алкогольної кардіоміопатії, оскільки цей газовий трансмітер має важливе значення в регуляції серцево-судинної системи.

Гідроген сульфід відомий своєю здатністю виконувати функцію вазодилататора, що впливає на зниження артеріального тиску і покращення кровопостачання. Він також має протизапальні властивості і здатний захищати клітини від окислювального стресу. У контексті алкогольної кардіоміопатії, порушення метаболізму H_2S може призводити до зниження його рівня в серці, що, у свою чергу, сприяє розвитку патохімічних змін, таких як запалення, оксидативний стрес і апоптоз кардіоміоцитів.

Актуальність дослідження ролі системи H_2S у патогенезі алкогольної кардіоміопатії обумовлює зростаюча поширеність захворювання, адже алкогольна кардіоміопатія є однією з найбільш поширених форм

кардіоміопатії у світі, і її випадки продовжують зростати внаслідок збільшення споживання алкоголю серед населення. Розуміння ролі H_2S у патогенезі цього захворювання може відкрити нові можливості для розробки терапевтичних стратегій, які б включали використання донорів H_2S або інгібіторів його синтезу. Тому вивчення ролі системи гідроген сульфід у патогенезі алкогольної кардіоміопатії є надзвичайно актуальним і важливим напрямком сучасної кардіології, що і підтверджує своєчасність та доцільність наукової праці Матяша О.Р.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційне дослідження Матяша О.Р. виконане 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), в яких дисертант є співвиконавцем.

Вважаю, що представлена до захисту дисертація виконана на високому науковому рівні, оскільки автором ґрунтовно опрацьовано сучасні джерела наукової літератури, чітко встановлені мета і адекватні до неї обраними конкретними завданнями, вдало обрані необхідні методи дослідження. Отримані результати дослідження ретельно оброблені, проаналізовані та узагальнені, співставлені з даними інших науковців та належним чином стисло відображені у висновках дисертації. Наукові публікації здобувача за темою дисертації пройшли всі необхідні етапи експертних оцінок, відповідають сучасним вимогам щодо публікації наукових праць у фахових виданнях та опубліковані у фахових журналах України та у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

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

Отримані здобувачем наукові результати дослідження, основні положення та висновки дисертації відзначаються науковою новизною. О.Р. Матяш уперше виконав комплексне дослідження ролі сигнальної системи H_2S у механізмах розвитку алкогольного ураження серця, а також оцінено вплив модуляторів обміну H_2S на біохімічні та морфологічні зміни в міокарді під час тривалої алкоголізації. У роботі вперше доведено, що в патогенезі серцевих уражень при алкогольній кардіоміопатії важливу роль відіграють порушення ензиматичного утворення та утилізації H_2S у міокарді та судинах. Підтверджено, що експериментальна алкогольна кардіоміопатія супроводжується статистично значущим зменшенням рівня H_2S у міокарді, що виникає внаслідок зниження активності ензимів, які синтезують H_2S , підвищення окислювальної деградації цього газотрансмітера та зниження активності його депонування у формі персульфідів в міокарді.

Було поглиблено розуміння динаміки біохімічних маркерів ураження міокарда під час тривалої експозиції алкоголю. Розвиток алкогольної кардіоміопатії призводить до цитолізу кардіоміоцитів, індукції запалення та апоптотичних явищ, а також ознак ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу на фоні виснаження антиоксидантного захисту міокарда, що тісно пов'язано з порушеннями обміну гідроген сульфід у серці.

Дістало подальшого розвитку знання про біохімічні порушення при алкогольній кардіоміопатії у контексті застосування донорів гідроген сульфід та інгібіторів його синтезу. Отримано нові дані, які вказують на те, що збільшення рівня гідроген сульфід у організмі (на тлі введення його донора, NaHS) зменшує ознаки патохімічних порушень у серці при алкогольній кардіоміопатії. Навпаки, інгібування його синтезу за допомогою пропаргілгліцину поглиблює патохімічні зміни за даної патології.

Розширено дані щодо змін гістоструктури міокарду та судин під час тривалої експозиції етанолу, які проявлялися у вигляді ішемічних та спастичних ознак, часткового відшарування ендотеліального шару судин, запальних змін у міокарді та ішемії м'язових волокон. Вперше доведено, що зазначені порушення значно зменшуються за умов застосування донора гідроген сульфід.

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

Результати дисертаційного дослідження отримано на кількісно достатньому матеріалі спостережень (150 щурів-самців лінії Wistar), на максимально однорідних вибірках груп експериментальних тварин (маса тіла 260-290 г) з використанням загальновизнаних та апробованих іншими дослідниками методів дослідження, необхідних для досягнення поставленої мети та вирішення завдань 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. Використані в науковому дослідженні прилади підлягали систематичному метрологічному контролю. Дослідження виконані на базі сертифікованої «Науково-дослідної лабораторії з доклінічного вивчення лікарських засобів кафедри фармакології» (свідоцтво про технічну компетентність №171/23 від 6.12.2023 р.). Біохімічні дослідження виконані на базі сертифікованої МОЗ України науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (атестат акредитації вимірювальної лабораторії серія КДЛ № 002087, свідоцтво МОЗ України про переатестацію №114/21 від 03.09.2021).

Отримані результати дисертаційної роботи піддано ретельній статистичній обробці з використанням ліцензованого програмного забезпечення, узагальнені та проаналізовані з використанням даних попередніх вітчизняних та закордонних досліджень. Основні положення та висновки дисертації відповідають отриманим результатам, є чіткими та

обґрунтованими. Отримані результати й основні положення дисертації викладені й обговорені у відкритих наукових публікаціях та під час фахових науково-практичних конференцій. Таким чином, наукова обґрунтованість отриманих результатів, основних положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликають сумніву.

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

Аналіз наукової новизни, теоретичного та практичного значення роботи, ступеню впровадження її результатів переконливо свідчать, що Матяш О.Р. в повній мірі оволодів методологією наукової діяльності, що дало змогу виконати поставлене наукове завдання на високому науково-методичному рівні. Автор самостійно виконав патентний пошук 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 сульфідів 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. Автор не запозичував ідеї та/або результати роботи інших співавторів у сумісних публікаціях.

6. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження.

Результати проведеного дослідження розширюють теоретичні уявлення щодо ролі системи гідроген сульфідів в патогенезі алкогольної кардіоміопатії, доводять доцільність модуляції його рівня в якості можливої

мішені для кардіопротекції. В роботі теоретично обґрунтовано та експериментально доведено можливість корекції порушень роботи серця при алкогольній кардіоміопатії за допомогою модуляторів обміну гідроген сульфідом з метою підвищення ефективності фармакотерапії цього патологічного стану.

Це дослідження не лише поглибити розуміння механізмів розвитку захворювання, але й сприяє створенню нових, ефективних методів лікування. Зважаючи на зростаючу кількість випадків алкогольної кардіоміопатії, дослідження ролі H_2S у цьому контексті є критично важливим для покращення результатів лікування та підвищення якості життя пацієнтів.

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. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація викладена на 168 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина – 117 сторінок) і включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, два розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення одержаних результатів, висновки, список використаних літературних джерел, що містить 208 найменувань (28 кирилицею, 180 латиницею), додатки. Робота ілюстрована 30 рисунками та 22 таблицями.

В **анотації** стисло показана актуальність проведеного дослідження, сформульовані мета та завдання, визначені об'єкт та предмет дослідження,

описані основні отримані результати, їх наукова новизна та практичне значення. Всі підрозділи викладені згідно існуючих вимог.

У **вступі** дисертант обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, чітко визначає напрямок наукового дослідження, формулює мету та завдання дослідження, обговорює об'єкт та предмет дослідження, висвітлює наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Матяш О.Р. наводить дані про апробацію дослідження, власні публікації відповідно до теми дисертації, характеризує обсяг та структуру роботи.

Розділ 1 «Патобіохімічні аспекти алкогольної кардіоміопатії. Роль гідроген сульфід у механізмах кардіоцитопротекції» складається з 3 підрозділів, в яких автор вдало та кваліфіковано описав патобіохімічні механізми розвитку алкогольної кардіоміопатії, особливості метаболізму та біологічної ролі гідроген сульфід у серцево-судинній системі, в механізмах ураження серця та кардіоцитопротекції. Розділ ілюстрований схемами та рисунками, які підтверджують високий науковий рівень здобувача.

Розділ 2 дає характеристика експериментальних тварин та моделей, використаних в роботі, наголошує на дотримання основних біоетичних норм під час проведення досліджень, а також детально представляє дизайн дослідження а також наводить опис методик дослідження (біохімічних, імуноферментних, гістологічних та статистичних).

Розділ 3 «Біохімічні механізми розвитку алкогольної кардіоміопатії, асоційовані з системою гідроген сульфід у міокарді» складається з 5 підрозділів. В ньому автор показав, що тривала алкоголізація щурів супроводжується розладами метаболізму гідроген сульфід у тканинах серця: формуванням дефіциту гідроген сульфід на тлі вірогідного зниження активності ензиматичного синтезу гідроген сульфід у реакціях, каталізованих цистатіонін- γ -ліазою та цистеїнамінотрансферазою/3-меркаптопіруват-сульфуртрансферазою, посилення окиснювальної деградації та порушення депонування гідроген сульфід у складі персульфідів. Згідно отриманих результатів, алкогольна кардіоміопатія спричиняє розвиток патофізіологічних

та патохімічних порушень в серці: цитоліз кардіоміоцитів, індукцію запальної реакції та апоптотичної загибелі клітин, активацію вільнорадикального окиснення ліпідів й окисної модифікації протеїнів, дисбаланс в системі про-та антиоксидантів, розвиток ендотеліальної дисфункції та нітрозативного стресу, що тісно корелює з порушеннями обміну гідроген сульфїду. Тривале введення етанолу викликає ряд гістологічних змін судин строми міокарду та м'язових волокон.

Розділ 4 «Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на біохімічні та морфологічні параметри ураження міокарду за алкогольної кардіоміопатії» також містить 5 підрозділів. В ньому автор аналізує здатність донорів та інгібіторів синтезу гідроген сульфїду модулювати зміни в міокарді, які були описані в попередній частині роботи. Встановлено, що донор гідроген сульфїду зменшує ініційовані тривалою алкоголізацією розлади в сигнальній системі H_2S у тканинах серця – зменшується дефіцит гідроген сульфїду на тлі вірогідного зростання активності ензиматичного його синтезу, тоді як пропаргілглїцин поглиблює пертурбації в системі гідроген сульфїду на тлі алкогольної кардіоміопатії.

Введення NaHS зменшує ознаки патохімічних та гістологічних порушень в серці на тлі алкогольної кардіоміопатії – пригнічується активність цитолізу кардіоміоцитів, запальної реакції та апоптотичної загибелі клітин, знижується активність вільнорадикального окиснення ліпідів й окисної модифікації протеїнів, зменшується дисбаланс у системі про-та антиоксидантів, сповільнюється розвиток нітрозативного стресу та ендотеліальної дисфункції, що підтверджують гістологічні зміни. В той же час пропаргілглїцин виявляє протилежну дію на вказані процеси за алкогольного враження серця.

Розділ 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження». В ньому автор лаконічно, послідовно і логічно підводить підсумок важливої за змістом наукової роботи із проведеним коректним порівнянням результатів власних досліджень із даними інших авторів. Дисертантом представлено власне

бачення та розуміння науково-практичної задачі та можливих шляхів її розв'язання. Розділ підсумовує схема патогенезу алкогольної кардіоміопатії, в якій показана роль сигнальної системи гідроген сульфід у механізмах ураження міокарду, а також молекулярні мішені через які реалізується кардіоцитопротекторна дія неорганічного донору гідроген сульфід NaHS .

У **висновках** (в кількості 4) викладено найбільш важливі наукові результати, одержані в дисертаційній роботі. Висновки цілком відповідають поставленим завданням роботи, ґрунтуються на результатах власних досліджень, викладені чітко, мають значення для науки й практики.

Список використаних джерел, в якому переважають публікації останніх 5-10 років, оформлено згідно з існуючими вимогами держстандарту включає 208 найменувань (28 кирилицею, 180 латиницею), і відображає широке опрацювання дисертантом даних літератури.

В **додатках** наведений перелік актів впровадження результатів роботи, список праць за темою дисертації, їх оприлюднення на наукових форумах різного рівня.

Оцінюючи роботу в цілому, слід відзначити, що Матяш О.Р. проявив себе як зрілий науковець, який глибоко знає досліджувану проблему, вірно оцінює отримані результати, належними чином аналізує їх і робить науково обґрунтовані висновки, що сприятиме подальшому розвитку наукового напрямку, який є предметом виконаного дослідження.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації доцільно використовувати в освітньому та науковому процесі при підготовці здобувачів вищої освіти за напрямками медицина та біологія, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій для оцінки нових механізмів кардіопротекторної дії лікарських засобів, які реалізуються через систему H_2S .

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

Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації немає.

1. Як біохімічний маркер пошкодження міокарда визначають активність не загальної КФК, а її кардіоспецифічний ізоензим – МВ-КФК.
2. У ході виконання методики визначення МДА в реакції з тіобарбітуровою кислотою необхідно використовувати селективну екстракцію продукту взаємодії н-бутанолом. Так як тіобарбітурова кислота реагує не тільки з МДА, а і з глутаровим та іншими альдегідами.
3. Біохімічне визначення активності eNOS краще проводити не за приростом стабільних метаболітів NO в реакції Гриса, а за динамікою втрат НАДФН, оскільки може бути приріст нітритів неферментативний або регульований іншими ферментами. Також бажано використовувати селективні інгібітори різних ізоформ NOS.

У дисертації трапляються поодинокі мовні та технічні помилки.

Ці зауваження не мають принципового характеру і не зменшують наукової та практичної цінності даної роботи.

В якості наукової дискусії хотілось би почути думку автора з наступних питань:

1. Є переконливі докази кардіо- та нейропротективної дії модулятора тіол-дисульфідної системи тіоредоксину. Як ви розглядаєте можливість створення на його основі лікарського препарату? На яку ланку-мішень алкогольної кардіоміопатії він надаватиме дію?
2. Відома сполученість систем SH/NO, зрушення яких визначають долю клітини за різних патологічних станів. Грунтуючись на своїх результатах дослідження, чи можете Ви запропонувати коефіцієнт співвідношення найбільш важливих інтермедіатів цих систем, за яким

можна визначити ступінь тяжкості алкогольної кардіоміопатії та моніторувати ефективність терапії?

3. У Вашій роботі показано, що за хронічної алкоголізації відмічається розвиток оксидативного стресу в тканинах серця. Які механізми лежать в основі цього?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі.

На підставі фахового аналізу тексту, в т.ч. кількісних даних дисертації і наукових праць здобувача, публікацій інших авторів за близькою тематикою не виявлено ознак академічного плагіату або самоплагіату, фабрикації або фальсифікації. З використанням on-line сервісу Anti-Plagiarism, рівень оригінальності становить 84,5 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноновживаними фразами. Сумнівів у наукових досягненнях О.Р. Матяша немає, порушення академічної доброчесності відсутні.

11. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Матяша О.Р. на тему «Роль гідроген сульфід у патогенезі та корекції ураження серця за алкогольної кардіоміопатії (експериментальне дослідження)», подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» є самостійно виконаною, завершеною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності є суттєвими для медичної науки і практики. Вона характеризується значним рівнем новизни отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, високим рівнем узагальнень і висновків, а також технічним оформленням роботи.

Отримані результати вирішують важливе науково-прикладне завдання медицини - на основі встановлення ролі сигнальної системи гідроген сульфїду в механїзмах розвитку алкогольного ураження серця патогенетично обґрунтувати нові підходи до метаболїчної кардіоцитопротекції.

За актуальністю теми дисертації, обґрунтованістю вибору методів наукових досліджень, рівнем їх виконання, науковою новизною отриманих результатів, їхньою достовірністю повнотою викладу в наукових публікаціях і оприлюдненні науковій громадськості в матеріалах наукових форумів, теоретичним і практичним значенням основних положень, аргументованістю висновків дисертаційна робота Матяша О.Р. на тему «Роль гідроген сульфїду в патогенезі та корекції ураження серця за алкогольної кардіоміопатії (експериментальне дослідження)» 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 здобувач Матяш Олександр Романович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фармакології
та медичної рецептури з курсом
нормальної фізіології Запорізького
державного медико-фармацевтичного
університету,
доктор біологічних наук, професор

Ігор БЄЛЕНІЧЕВ