

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

НЕПОРАДИ КАРИНЕ СТЕПАНІВНИ,

завідувачки кафедри біологічної та біоорганічної хімії

Полтавського державного медичного університету,

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.

Дисертація присвячена вирішенню актуального наукового завдання сучасної медицини, що полягає у дослідженні ролі сірководню в патогенезі та корекції ураження серця за алкогольної кардіоміопатії. Надмірне споживання алкоголю спричиняє ураження різних органів та систем, причому алкоголь-асоційовані серцево-судинні хвороби знаходяться на другому місці після захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту. Зловживання алкоголем викликає щорічно близько 3 мільйонів смертей, що становить 5% усіх смертей у світі і вважається сьомою провідною причиною ранньої смерті в світі. Патогенез алкогольного ураження серця є багатофакторним: активація вільнорадикального окиснення, апоптоз, мітохондріальна дисфункція, ендоплазматично-ретикулярний стрес, ендотеліальна дисфункція, запалення, фіброгенез та інші.

Загально відомо про роль гідроген сульфід через різні сигнальні мережі у цитопротекції, запаленні, функції судин, відновленні та регенерації тканин, апоптозі та клітинному циклі, мітохондріальній функції, ожирінні та старінні.

Роль H_2S варіюється від його здатності діяти як антиоксидант під час епізодів підвищеного утворення вільних радикалів до прямої посттранскрипційної модифікації клітинних білків через S-сульфгідратацію. Про вплив екзогенного H_2S на розвиток алкоголь-асоційованих захворювань, зокрема, печінки є багато інформації, натомість про вплив ендогенного H_2S та модуляторів за умов хронічного надходження алкоголю відомо дуже мало.

Виходячи з цього, кваліфікаційна наукова робота Матяша О.Р., присвячена доповненню патогенезу алкогольної кардіоміопатії, є актуальною та своєчасною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. 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 НДР.

Тема дисертації була затверджена на засіданні Вченої ради Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 1 від 25 жовтня 2022 року).

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні, що забезпечено ґрунтовним опрацюванням здобувачем сучасних джерел наукової літератури, чітко встановленою актуальною метою та адекватними поставленим меті обраними конкретними завданнями, вдалим обранням необхідних методів дослідження, достатнім фактологічним матеріалом отриманих результатів дослідження та ретельною їх обробкою, кваліфіковано

виконаним узагальненням та глибоким аналізом результатів власних досліджень та їх належним стислим відображенням 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. Отже, дисертаційна робота Матяша Олександра Романовича загалом виконана на високому науковому та методичному рівні, що відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

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

Матяш О.Р. вперше на підставі комплексного дослідження ролі сірководню доповнив патогенез алкогольного ураження серця. Здобувачем доведено, що алкогольна кардіоміопатія супроводжується вірогідним зменшенням вмісту гідроген сульфід у міокарді, яке розвивається внаслідок зниження активності цистатіонін-γ-ліази та цистеїнамінотрансферази/3-меркаптопіруватсульфуртрансферази, посилення його окиснення та зменшення депонування у складі персульфідів в міокарді. Моделювання алкогольної кардіоміопатії викликає цитоліз кардіоміоцитів, запалення та апоптоз, ендотеліальну дисфункцію, оксидативно-нітрозативний стрес на тлі зменшення антиоксидантного захисту міокарду, які асоціюються з порушеннями обміну сірководню, що підтверджуються кореляційним аналізом ($r_s = |0,56-0,84|$, $p < 0,05$). Вперше обґрунтовано, що введення донору сірководню NaHS запобігає алкогольному ушкодженню міокарда, навпаки, введення пропаргілгліцину спричиняє патохімічним порушенням за умов тривалої алкоголізації тварин. Патохімічні зміни підтвердженні гістологічними дослідженнями міокарду та судин на тлі тривалого введення етанолу, які проявлялись у вигляді ішемічних та спастичних ознак, часткового відшарування ендотеліального шару судин, запальних змін в міокарді, а також

ішемії м'язових волокон. Введення донору сірководню натрію гідрогенсульфіду за умов алкогольної кардіоміопатії запобігало ішемії, коронарспазму, відшарування ендотелію та запаленню і ішемії міокарда.

Основні положення дисертації оприлюднені на: Міжнародній науково-практичній конференції «Фітофармакологія нирок, печінки та обміну речовин» (м. Харків, 19-20 травня 2022 р.); Восьмій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 р.); Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю “Current issues of pharmacology and medicinal toxicology” (Kyiv, Ukraine – Kraków, Poland, 25th to 26th of September 2024 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Експериментальна та клінічна фармакологія», присвяченій 100-річчю кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 23-24 жовтня 2024 р.).

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць. 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 отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Матяша О.Р. ґрунтується на експериментах, в яких використано 150 щурів-самців лінії Вістар масою 260-290 г статевозрілого віку, які перебували в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Під час проведення експериментальних досліджень було дотримано нормативів чинного законодавства та міжнародних рекомендацій про проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин. Для відтворення моделі алкогольного ураження серця тваринам за допомогою металевого зонду вводили інтрагастрально 20 % водний розчин етанолу в дозі 8 г/кг маси тіла/добу протягом 90 діб.

Моделювали надлишок та дефіцит сірководню в організмі тварин шляхом введення донору H_2S натрій гідрогенсульфіду та інгібітору цистатіонін-γ-ліази - пропаргілгліцину.

Відповідно до поставленої мети та завдань здобувач сформував експериментальні групи, здійснив підбір сучасних інформативних методів дослідження. Усі експерименти було проведено з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з питань біомедичної етики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 8 від 25 жовтня 2018 р., протокол №7 від 01 листопада 2023 р.). У дисертаційній роботі використовувались сучасні методи: фармакологічні (моделювання алкогольної кардіоміопатії, застосування донора та інгібітору синтезу гідроген сульфід), біохімічні та імуноферментні (вміст гідроген сульфід, швидкість утилізації гідроген сульфід, активність ферментів-синтезу гідроген сульфід, показники кардіоцитолізу, маркери оксидативного стресу, запалення, апоптозу, параметри системи L-аргінін/NO), гістологічні, статистичні (програми Excel, Statistics 6.0, t-критерій Ст'юдента, U-критерій Манна-Уїтні, кореляційний аналіз).

Усі результати проведених досліджень статистично опрацьовані і результати цього аналізу наведені в тексті та таблицях. Наукові положення та висновки обґрунтовані, достовірні, впливають із поставлених завдань і отриманих результатів досліджень.

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

Поставлена в дисертаційній роботі мета дослідження дисертантом досягнута повністю, а завдання вирішені на належному рівні. Здобувач показав високий рівень володіння методологією наукової діяльності – ґрунтовно провів інформаційно-патентний пошук та оволодів сучасними науковими відомостями за напрямком досліджень, що дозволило підтвердити актуальність обраної теми дисертації, чітко визначити її мету і завдання та обрати необхідні для її виконання методи дослідження. Дисертант продемонстрував володіння як застосованими експериментальними, так і

біохімічними та гістологічними методами дослідження для створення експериментального ураження серця на тлі тривалої алкоголізації, оцінки участі системи гідроген сульфід у її патогенезі та прогресуванні. Досконало виконана обробка отриманих результатів дослідження довела глибоку обізнаність здобувача з методиками статистичного аналізу. Аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків виконане дисертантом за консультативної допомоги наукового керівника.

6. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження.

Кваліфікаційна наукова робота є фундаментальним дослідженням в медицині, зокрема, фармакології, патофізіології, кардіології, яка поглиблює сучасні уявлення про патогенез алкогольного ураження серця.

Результати проведеного дослідження розширюють теоретичні знання щодо ролі гідроген сульфід у патогенезі алкогольної кардіоміопатії, доводять його ефективність для кардіопротекції. В роботі теоретично обґрунтовано та експериментально доведено можливість корекції алкогольного ураження серця за допомогою донору сірководню, що дає підставу для подальшого його доклінічного і клінічного дослідження.

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.

Дисертаційна робота викладена на 168 сторінках машинописного

тексту та складаються з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження та 2 розділів власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, переліку використаних джерел літератури, що включає 208 найменувань (28 кирилицею, 180 латиницею), додатки. Робота ілюстрована 30 рисунками та 22 таблицями.

Анотація викладена українською та англійською мовами ідентично, за структурою та змістом відповідає існуючим вимогам. В анотації надані основні результати наукового дослідження, підсумована їх наукова новизна та практична цінність, наведені ключові слова. Анотація включає список наукових праць здобувача, які відображають основні результати дисертації, додатково відображають наукові результати, засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У вступі відображено сучасний стан наукової проблеми з акцентом на невирішені питання; наведено зв'язок з науковими програмами, планами, темами; обґрунтовано мету та завдання дослідження; описано індивідуальний внесок автора, наукову новизну та практичне значення роботи; наведено інформацію щодо апробації результатів дисертації, публікацій, структури та обсягу дисертації.

В розділі 1 «Патобіохімічні аспекти алкогольної кардіоміопатії. Роль гідроген сульфід у механізмах кардіоцитопротекції (огляд літератури)» наведений детальний аналіз сучасної наукової літератури з проблеми, описані біохімічні механізми алкогольного ушкодження органів і тканин, зокрема, міокарду та роль сірководню у механізмах кардіопротекції. Здобувачем висвітлені невирішені та дискусійні аспекти проблеми, що обґрунтовують вибір дисертантом напрямку досліджень, його конкретної мети та завдань.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» детально описані матеріали, моделі та методи дослідження, засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам, представлено загальний дизайн дослідження. Наведено детальний опис моделювання алкогольного ушкодження міокарду, обґрунтовані дози та терміни введення

модуляторів обміну гідроген сульфід, описані методи оцінки морфологічних параметрів; методика отримання біологічного матеріалу; біохімічні, імуноферментні, гістологічні методи дослідження показників у сироватці крові та пост'ядерному супернатанту гомогенату серця, статистичної обробки цифрового матеріалу. Застосовані автором методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти визначеної мети.

У розділі 3 «Біохімічні механізми розвитку алкогольної кардіоміопатії, асоційовані з системою гідроген сульфід в міокарді» Матяшом О.Р. доведено, що тривала алкоголізація щурів супроводжується дефіцитом гідроген сульфід в міокарді на тлі вірогідного зниження активності цистатіонін- γ -ліази та цистеїнамінотрансферази/3-меркаптопіруватсульфуртрансферази, посиленням окиснення та порушенням депонування у складі персульфідів. Алкогольна кардіоміопатія спричиняє вірогідному зростанню активності кардіоцитолітичних ензимів КФК, АЛТ та АСТ у сироватці крові, достовірному зростанню вмісту TNF- α , каспази-3, малонового діальдегіду та карбонільних груп білків, зростанню активності НАДФН-оксидази та зменшенню супероксиддисмутази, а також, зменшенню активності ендотеліальної ізоформи NO-синтази та підвищенню активності індукцибельної ізоформи NO-синтази у міокарді тварин. Біохімічні зміни розвитку алкогольної кардіоміопатії підтверджені гістологічними дослідженнями, а саме, відмічаються ішемія та спазм вінцевих судин, часткове відшарування ендотеліального шару, ознаки запалення міокарду, а також ішемія м'язових волокон, яка супроводжується їх міолізом.

У розділі 4 «Вплив модуляторів обміну гідроген сульфід на біохімічні та морфологічні параметри ураження міокарду за алкогольної кардіоміопатії» Матяш О.Р. обґрунтував ефективність донору гідроген сульфід зменшувати алкогольне ушкодження міокарду, про що свідчить зменшення дефіциту гідроген сульфід на тлі вірогідного зростання активності цистатіонін- γ -ліази та цистеїнамінотрансферази/3-меркаптопіруватсульфуртрансферази,

зниження окиснення та посилення депонування гідроген сульфід у складі персульфідів, пригнічення цитолізу кардіоміоцитів та запальної реакції і апоптотичної загибелі клітин, зниження вмісту малонового діальдегіду та карбонільних груп білків, зменшення активності НАДФН-оксидази, індукцибельної ізоформи NO-синтази та підвищення супероксиддисмутази, ендотеліальної ізоформи NO-синтази. Ці патохімічні зміни в міокарді за умов тривалого введення алкоголю підтверджуються морфологічними дослідженнями: покращується стан ендотелію артеріол, зменшується коронароспазм, запалення та ішемія м'язових волокон.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» Матяш О.Р. пояснює отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про його високий фаховий рівень та набуті компетенції науково-дослідної роботи. У висновках, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані здобувачем закономірності, які одночасно підтверджені окремими цифровими даними. Завершують рукопис додатки до дисертаційного дослідження, які містять такі компоненти, як перелік опублікованих здобувачем наукових праць, наводиться список наукових форумів, акти впровадження.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються для використання в науковій, навчальній діяльності профільних кафедр фармакології, патофізіології а також біохімії закладів вищої медичної освіти України, під час написання фахових публікацій, монографій.

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

Дисертаційна робота Матяша О.Р. за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Недоліків, які б істотно зменшували наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи немає. У порядку рекомендацій здобувачу варто було б звернути увагу на такі аспекти:

1. У роботі зустрічаються невдалі вислови, граматичні та орфографічні помилки.
2. Невдалі вислови: «...поверхневого та глибокого цитолізу кардіоміоцитів...», «...гіперактивація вільнорадикального окиснення ліпідів...» (стор. 119). «...відносно нелікованих тварин...» (стор. 131, висновок 3), краще тварин без корекції.

Запитання для дискусії.

1. Введення NaHS зменшує вміст TNF- α та рівень каспази-3 в міокарді тварин за умов тривалого введення алкоголю. Які механізми реалізують ці зміни?
2. Що є основою запобігання розвитку нітрозативного стресу в міокарді щурів за умов введення донору сірководню на тлі алкогольного ушкодження міокарду?

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

У дисертаційній роботі Матяша О. Р. не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання здобувачем представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

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)» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у доповненні патогенезу алкогольної кардіоміопатії.

Дисертація оформлена згідно з вимогами, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40. За актуальністю теми, методичним рівнем, достатнім обсягом досліджень, використанням адекватних методів дослідження, коректною статистичною обробкою результатів досліджень, рівнем опублікованих та оприлюднених результатів дисертаційна робота Матяш 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:

Завідувачка кафедри біологічної
та біоорганічної хімії
Полтавського державного медичного
університету
доктор медичних наук, професор

Каріне НЕПОРАДА