



ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Матяша Олександра Романовича на тему: «Роль гідроген сульфіду в патогенезі та корекції ураження серця за алкогольної кардіоміопатії (експериментальне дослідження)», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 222 «Медицина»

Комісія створена на засіданні кафедри фармакології, протокол № 10 від 10.04.2025 р. у складі: Мельник Андрій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної та біологічної хімії, штатний співробітник ВНМУ ім. М.І. Пирогова (голова) та рецензенти – Таран Ілля Васильович, кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, штатний співробітник ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пашинська Ольга Степанівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, штатний співробітник ВНМУ ім. М.І. Пирогова, проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспірантом кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова Матяшем Олександром Романовичем освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомилась з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями та тезами за темою дисертації, висновками комітету з біоетики Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 6 від 03 жовтня 2022 р., протокол №2 від 10 лютого 2025 р.), а також заслухала доповідь здобувача у вигляді публічної презентації дисертаційної роботи на розширеному засіданні кафедри фармакології та відповіді здобувача на запитання учасників наукового зібрання.

Актуальність обраної теми дисертації.

Хронічне зловживання алкоголем є значимою медико-соціальною проблемою, що асоціюється з високою поширеністю, системною токсичною дією алкоголю, ранньою інвалідизацією та смертністю пацієнтів. У всьому світі кожна третя людина вживає алкоголь, у тому числі 25% жінок і 39% чоловіків, а в Європі до 50% дорослих вживають алкоголь регулярно. Надмірне вживання алкоголю часто супряжено з підвищеним ризиком дорожньо-транспортних пригод, зменшенням продуктивності на робочому місці, збільшенням витрат на медичне та ментальне здоров'я та більш значним рівнем злочинності та насильства. Тривалий прийом великих доз алкоголю спричиняє численні проблеми зі здоров'ям і вважається причиною 5,3 % усіх смертей у світі.

Хронічна алкоголізаціє є важливим фактором ризику ураження серця, що проявляється розвитком ішемії міокарда, скоротливої дисфункції, аритмій та дилатаційної кардіоміопатії. Розвиток алкогольного ураження серця асоціюється з токсичною дією етанолу та його метаболіту ацетальдегіду і реалізується через різноманітні механізми: оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, гіперактивацію симпатоадреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, стимулювання фіброгенезу та інші. Хоча на сьогодні багато відомо про патогенез алкогольної кардіоміопатії, все ще не має повного розуміння механізмів кардіотоксичної дії алкоголю.

Останнім часом проводяться інтенсивні наукові дослідження щодо ролі нового газотрансміттера гідроген сульфіда (H_2S) в механізмах ураження серця та кардіопротекції. В експериментальних дослідженнях показано, що за ішемії міокарду, діабетичного ураження серця, серцевої недостатності формується дефіцит ендогенного H_2S , а використання екзогенних донорів H_2S

супроводжується виразною кардіопротекторною дією. В той же час на сьогодні практично відеутні дані щодо змін метаболізму гідроген сульфіду та його ролі в ураженні серця та фармакокорекції за тривалої алкогользації щурів. Тому, дисертаційне дослідження Матяша Олександра Романовича на тему: «Роль гідроген сульфіду в патогенезі та корекції ураження серця за алкогольної кардіоміопатії (експериментальне дослідження)» є беззаперечно актуальним та важливим для медицини та фармакології, як в теоретичному, так і в практичному плані.

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

Під час підготовки та роботи над дисертацією автор особисто виконав патентний пошук, здійснив критичний 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 сульфіду 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.

Аналіз первинної документації дисертанта та застосованих методів дослідження і статистичної обробки матеріалу у ліцензованому статистичному програмному забезпеченні дозволяє дійти висновку щодо достовірності, як

отриманих результатів, так і встановлених відмінностей між групами дослідження.

Основні положення та висновки дисертації відповідають меті та завданням дослідження, базуються на отриманих результатах, обґрунтовані автором шляхом ретельного узагальнення та порівняльного аналізу отриманих результатів з результатами, наданими іншими дослідниками, які працювали в схожому напрямку.

Новизна отриманих результатів дослідження не викликає сумніву.

В ході даної роботи вперше показано, що в патогенезі ураження серця за алкогольної кардіоміопатії важливу 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 експериментальна алкогольна кардіоміопатія асоціюється із статистично значущим зменшенням вмісту H_2S в міокарді, яке розвивається внаслідок вірогідного зниження активності ензиматичного синтезу H_2S , посилення окиснюальної деградації газотрансміттера та пригнічення активності його депонування у складі персульфідів в міокарді.

Дістало подального розвитку розуміння динаміки біохімічних маркерів ураження міокарда на тлі тривалого введення алкоголю. Так, відтворення алкогольної кардіоміопатії викликає цитоліз кардіоміоцитів, індукцію запалення та апоптотичні явища, ознаки ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу на тлі виснаження антиоксидантного захисту міокарду, які тісно асоціюються з порушеннями обміну гідроген сульфіду в серці ($r_s = |0,56-0,84|$, $p < 0,05$).

Поглиблено знання про біохімічні порушення за алкогольної кардіоміопатії на тлі введення донорів гідроген сульфіду та інгібіторів його синтезу. Отримано нові дані, які свідчать, що підвищення вмісту гідроген

сульфіду в організмі (на тлі введення його донору, NaHS) зменшує ознаки патохімічних порушень в серці на тлі алкогольної кардіоміопатії. Натомість інгібування його синтезу за введення пропаргілгліцину поглиблює патохімічні порушення за алкогольного ураження серця.

Розширено дані щодо змін гістоструктури 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. Вперше доведено, що зазначені порушення значно зменшувались за умов застосування донору гідроген сульфіду.

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.

В опублікованих працях дисертантом повністю викладені отримані результати та висвітлені основні положення дисертації.

Публікації за темою дисертації з особистим внеском здобувача:

- наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Матяш, О. Р., & Волощук, Н. І. (2024). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфіду на біохімічні механізми ураження міокарду за алкогольної кардіоміопатії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, №4, С. 116–122. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14970> (Фахове видання України. *Дисертанту належить аналіз літературних джерел, виконання експериментів, статистична обробка отриманих даних, участь в аналізі результатів і формулюванні висновків*).
2. Матяш, О. Р., & Волощук, Н. І. (2024). Вплив донору гідроген сульфіду на гістологічні зміни серця щурів за алкогольної кардіоміопатії. *Морфологія*,

18(4), 76-80. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.4.76-80> (Фахове видання України. Дисертанту належить постановка експерименту, участь в підготовці мікропрепаратів, обробка та опис одержаних даних, підготовка статті до друку).

3. Матяш, О. Р., & Волощук, Н. І. (2024). Роль гідроген сульфіду в біохімічних механізмах ураження міокарду за алкогольної кардіоміопатії. *Вісник медичних та біологічних досліджень*, 6(4), 16-22. <https://doi.org/10.61751/bmbr/4.2024.16> (Фахове видання України. Дисертанту належить методологія та написання оригінального проекту, формальний аналіз і валідація отриманих результатів).
4. Матяш, О. Р., & Волощук, Н. І. (2024). Метаболізм гідроген сульфіду в серці щурів та його зв'язок з маркерами кардіоцитолізу за алкогольної кардіоміопатії. *Перспективи та інновації науки* (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»), 11(45), 1955-1964. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-11\(45\)-1955-1963](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-11(45)-1955-1963) (Фахове видання України. Дисертанту належить аналіз літературних джерел, виконання експериментів, статистичну обробку отриманих даних, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).
5. Волощук, Н. І., Руденко, К. В., Матяш, О. Р., & Денисюк, О. М. (2022). Патобіохімічні аспекти алкогольної кардіоміопатії. Роль гідроген сульфіду в механізмах кардіоцитопротекції (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 24, 2(131), 219-229. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.242826> (Фахове видання України. Видання включено до міжнародної науково-метричної бази Web of Science. Дисертанту належить візуалізація даних, аналіз літературних джерел, написання оригінального проекту).

- наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Матяш, О. Р. (2022). Вплив ресвератролу та кверцетину на метаболізм гідроген сульфіду в міокарді щурів та показники кардіоцитолізу за експериментальної алкогольної кардіоміопатії. *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Фітофармакологія нирок, печінки та обміну*

речовин», м. Харків, 19-20 травня 2022 р. (с. 71-72).

7. Matiash, O. R. & Voloshchuk, N. I. (2024). Effect of hydrogen sulfide donor on histological changes in the heart of rats with alcoholic cardiomyopathy. *Теорія та практика сучасної морфології: матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю*, м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 р. Дніпро: ДДМУ. С. 91-92. (*Дисертанту належить збір даних, їх аналіз та оформлення тез*).
8. Матяш, О. Р. & Волощук, Н. І. (2024). Метаболізм гідроген сульфіду в серці щурів за алкогольної кардіоміопатії. *Materials of the scientific and practical conference of young scientists with international participation "Current issues of pharmacology and medicinal toxicology"*, Kyiv, Ukraine – Kraków, Poland, 25th to 26th of September. Фармакологія та лікарська токсикологія, 18(3). С. 224-225. (*Дисертанту належить збір даних, їх аналіз та оформлення тез*).
9. Матяш, О. Р. & Волощук, Н. І. (2024). Морфологічні зміни в міокарді щурів з експериментальною алкогольної кардіоміопатією на тлі введення донора гідроген сульфіду. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Експериментальна та клінічна фармакологія», присвяченої 100-річчю кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету*, м. Харків, 23-24 жовтня 2024 р. С. 58-60. (*Дисертанту належить збір даних, їх аналіз та оформлення тез*).

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Результати проведеного дослідження розширяють теоретичні уявлення щодо ролі системи гідроген сульфіду 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 сульфіду 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.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація Матяша Олександра Романовича викладена українською мовою, побудована за класичною схемою і оформлена згідно існуючих вимог.

Дисертаційна робота викладена на 168 сторінках (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 анотаціях українською та англійською мовами представлена вирішена науково-практична задача, стисло викладені основні положення дисертаційної роботи, зазначені її наукова новизна, практичне значення та вказані ключові слова.

У **вступі** дисертації висвітлена актуальність теми, вказаний зв'язок роботи з науковою темою кафедри, сформульовані мета та завдання дослідження, означені об'єкт, предмет та методи дослідження, визначені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів і їх впровадження в практику, вказаний особистий внесок здобувача, надані відомості щодо апробації результатів дисертації на наукових форумах та публікації дисертанта. Вступ викладено на 7 сторінках.

У першому розділі дисертації, викладеному на 22 сторінках, наведені результати проведеного здобувачем аналізу даних сучасної наукової літератури за напрямком дисертаційного дослідження. У цьому розділі наведені сучасні дані щодо епідеміології та патохімічних механізмів розвитку алкогольної кардіоміопатії. Показано роль оксидативного стресу, апоптозу, фіброгенезу, запалення, гіпоенергетичного стану, порушень роботи йонних каналів та насосів в патогенезі ураження серця за тривалої алкоголізації. Поряд з цим розглянуто роль важливої газотрансміттерної молекули гідроген сульфіду в фізіології серцево-судинної системи, а також в механізмах розвитку алкогольного ураження серця та фармакокорекції. Цей розділ закінчується стислим резюме автора щодо необхідності проведення подальших експериментальних досліджень. Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в оглядовій статті (індексується в міжнародній наукометричній базі Web of Science).

У другому розділі дисертації автором ґрунтовно викладено методику та основні методи дослідження. Розділ викладений на 13 сторінках та складається з двох підрозділів. У першому підрозділі описані дизайн експериментального дослідження, експериментальні моделі, вказані групи дослідження, зазначені біоетичні принципи роботи. Комісією з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 6 від 03 жовтня 2022 р., протокол №2 від 10 лютого 2025 р.) не було виявлено порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи. В другому підрозділі описані методики забору крові, серця, отримання сироватки крові та пост'ядерних супернатантів серця. Поряд з цим описані біохімічні, імуноферментні, гістологічні та статистичні методи, які були використані в роботі.

Наступні два розділи власних досліджень відображають основні результати дисертаційної роботи.

У третьому розділі дисертації, який викладений на 27 сторінках і складається з п'яти підрозділів, наведені результати експериментального дослідження ролі системи гідроген сульфіду у біохімічних механізмах розвитку

алкогольної кардіоміопатії. Окрім представлений підрозділ гістологічного дослідження лівого шлуночка на тлі алкогольного ураження. Розділ ілюстрований 16 таблицями та 4 рисунками. Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в 4 статтях у фахових наукових журналах України та 4 тезах доповідей на наукових форумах.

Четвертий розділ дисертації складається з п'яти підрозділів, викладений на 30 сторінках та містить 18 рисунків. У даному розділі дисертант наводить результати дослідження впливу модуляторів обміну гідроген сульфіду (донору – натрій гідрогенсульфіду та інгібітору його синтезу – пропаргліцину) на стан системи гідроген сульфіду в серці (вміст H_2S , активність H_2S -синтезуючих ензимів, швидкість утилізації H_2S та його депонування у складі персульфідів за участі тіоредоксінредуктази), патохімічні механізми ураження серця (запалення, апоптоз, цитоліз кардіоміоцитів, оксидативний стрес, продукцію нітроген монооксиду) та гістологічну структуру лівого шлуночка. Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в 2 статтях у фахових наукових журналах України та 2 тезах доповідей на наукових форумах.

П'ятий розділ дисертації присвячений узагальненню та аналізу отриманих результатів дослідження, аналітичному порівнянню отриманих результатів з даними інших науковців, які працювали в подібному напрямку з посиланнями на відповідні джерела наукової літератури. Розділ викладений на 15 сторінках. Розділ завершується узагальненою схемою, яка створена за результатами власних досліджень і відображає роль системи гідроген сульфіду в патогенезі та фармакокорекції алкогольної кардіоміопатії.

У чотирьох висновках дисертації **в стислому вигляді** відображені основні результати дисертаційного дослідження. В узагальнюючому висновку відображена наукова задача, яка була повністю вирішена в дисертаційній роботі. Висновки в повній мірі відповідають отриманим результатам, меті та завданням дослідження.

У списку використаних джерел наукової літератури наведено 208

найменувань, з яких 180 джерел викладені латиницею та 28 – кирилицею.

В **Додатах** дисертації наведені наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації, а також 5 актів впроваджень результатів дисертаційної роботи в науково-педагогічний процес (загалом 5 актів впроваджень).

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

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр біологічної хімії, фармакології, патофізіології, внутрішньої медицини та інших кафедр медико-біологічного профілю закладів вищої освіти.

Відсутність (наявність) порушень академічної добросовісності

Ознак порушення академічної добросовісності дисертантом Матяшем Олександром Романовичем не виявлено. За результатами перевірки тексту дисертації програмою «StrikePlagiarism.com» не виявлено ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікації даних. Рівень оригінальності тексту дисертації склав 84,5 %. Виявлені окремі співпадіння з висловами у власних публікаціях, термінами, посиланнями на літературу та загальновживаними фразами.

Результати обговорення презентації на засіданні кафедри (структурного підрозділу)

Під час обговорення презентації на засіданні кафедри встановлено, що

дисертант у повному обсязі володіє матеріалами дисертаційного дослідження, надає ґрунтовні відповіді на поставлені запитання, пов'язані із дисертацийною роботою, чітко дотримується встановлених вимог до тривалості доповіді. Інформація, представлена у доповіді та презентації, відповідає матеріалам дисертаційного дослідження.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

За актуальністю, обсягом та змістом проведених досліджень, достовірністю та науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, висвітленню результатів роботи у періодичних наукових виданнях, структурою та оформленням представлена дисертація Матяша Олександра Романовича на тему: «Роль гідроген сульфіду в патогенезі та корекції ураження серця за алкогольної кардіоміопатії (експериментальне дослідження)» відповідає усім вимогам згідно наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

На момент проведення фахового семінару для апробації дисертації усі неточності усунені, зауваження враховані. Претензій до дисертанта та його роботи немає. Дисертаційна робота в повній мірі відповідає спеціальності 222 «Медицина».

ВИСНОВОК

Дисертація Матяша Олександра Романовича на тему: «Роль гідроген сульфіду в патогенезі та корекції ураження серця за алкогольної кардіоміопатії (експериментальне дослідження)», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною кваліфікаційною науковою працею, в якій наведені нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення актуальної і важливої для медицини наукової задачі, яка полягала у встановленні ролі сигнальної системи гідроген сульфіду

(H_2S) в механізмах розвитку алкогольного ураження серця та патогенетичному обґрунтуванні нових підходів до метаболічної кардіоцитопротекції шляхом застосування неорганічного донору H_2S натрій гідрогенсульфіду ($NaHS$).

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають
вагоме значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які
засвідчують проведення таких досліджень. За актуальністю, обсягом та змістом
проведених досліджень, достовірністю та науковою новизною отриманих
результатів, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій,
теоретичним і практичним значенням, висвітленню результатів роботи у
періодичних наукових виданнях, 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. і оформлена відповідно до наказу МОН України
№40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій» та
рекомендується до проведення публічного захисту з метою присудження
ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Висновок підготовлено за результатами фахового семінару, який відбувся 10 квітня 2025 року на кафедрі фармакології, за участі фахівців кафедр медичної та біологічної хімії, патофізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Головуючий на засіданні кафедри фармакології

д.мед.н., професор, завідувач кафедри
 медичної та біологічної хімії

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

«10» квітня 2025 р.



професор Андрій МЕЛЬНИК