

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента, доцента ЗВО кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова **Денисюк Ольги Миколаївни** на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії **Остренюка Романа Сергійовича** на тему «**Роль вітаміну D в регуляції метаболізму гідроген сульфїду в серцево-судинній системі щурів та механізмах H₂S-залежної кардіопротекції (експериментальне дослідження)**», представлену до захисту у разову раду ДФ 05.600.178, що утворена згідно до наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 95 від 29 травня 2026 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова протокол № 11 від 28 травня 2026 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Попри значний прогрес сучасної кардіології, молекулярної біології та експериментальної медицини, серцево-судинні захворювання продовжують залишатися провідною причиною смертності та інвалідизації населення у більшості країн світу. Особливу тривогу викликає неухильне зростання поширеності ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету, які суттєво підвищують ризик розвитку зазначеної патології, погіршують її перебіг і значно обмежують ефективність традиційних терапевтичних підходів. Тому одним із пріоритетних напрямів сучасної експериментальної біології є пошук нових молекулярних механізмів розвитку кардіоваскулярних захворювань та обґрунтування перспективних шляхів їх фармакологічної корекції.

В останнє десятиріччя суттєво змінилися уявлення про біологічну роль вітаміну D. Якщо раніше його розглядали переважно як регулятор кальцій-фосфорного обміну, то нині доведено його участь у регуляції експресії численних генів, підтриманні функціональної активності ендотелію, контролі процесів оксидативного стресу, запалення, клітинної проліферації та апоптозу. Водночас дедалі більше уваги дослідників привертає гідроген сульфід (H₂S), який поряд із оксидом азоту та чадним газом належить до газотрансмітерів і

бере участь у регуляції судинного тонусу, клітинного метаболізму, антиоксидантного захисту та механізмів цитопротекції. Незважаючи на значний обсяг досліджень, питання взаємодії системи вітаміну D із системою H_2S у серцево-судинній системі залишаються недостатньо вивченими, особливо за умов ожиріння та інших метаболічних порушень.

Враховуючи наведене, вважаю, що дисертаційна робота Остренюка Романа Сергійовича є актуальною, своєчасною та виконаною відповідно до сучасних тенденцій розвитку експериментальної біології й медицини. Вона присвячена вирішенню важливого наукового завдання, результати якого мають істотне фундаментальне та прикладне значення і можуть стати основою для подальших експериментальних та клінічних досліджень.

2. Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача

Представлена дисертаційна робота справляє позитивне враження завдяки чіткій логіці побудови, високому науково-методичному рівню виконання та комплексному підходу до вирішення поставленого наукового завдання. Автор продемонстрував уміння аналізувати сучасні літературні джерела, визначати актуальні напрями досліджень та формулювати наукові гіпотези, які знайшли експериментальне підтвердження у виконаній роботі.

Дизайн дослідження ретельно продуманий. Для реалізації поставленої мети здобувач використав комплекс сучасних експериментальних методів, які взаємно доповнювали один одного: біохімічні методи, імуноферментний аналіз, молекулярно-генетичні методи дослідження експресії гена CSE, морфологічні дослідження, а також сучасні методи статистичної обробки результатів, що забезпечило високу достовірність отриманих результатів і дала можливість провести їх всебічний аналіз.

На особливу увагу заслуговує те, що автор не лише оцінював вплив кальцитріолу на концентрацію H_2S та активність окремих ферментів його біосинтезу, а й здійснив комплексну оцінку практично всіх ключових ланок

сульфідного обміну, дослідив експресію гена CSE - ключового ферменту транс- та десульфурування, інтенсивність оксидативного стресу, стан прозапальної відповіді, апоптозу, ендоплазматичного стресу, а також морфологічні зміни серцевого м'яза й судинної стінки.

Особливістю дисертації є її міждисциплінарний характер, що значно підвищує наукову цінність отриманих результатів. Проведене дослідження ґрунтується на поєднанні сучасних досягнень біохімії, молекулярної біології, фізіології, експериментальної фармакології та морфології.

Дисертаційна робота характеризується належним рівнем оформлення. Матеріал викладено послідовно, логічно та аргументовано. Усі розділи взаємопов'язані між собою, результати досліджень ілюстровані достатньою кількістю таблиць, рисунків і схем, що значно полегшує їх сприйняття та підтверджує наведені положення. Висновки є логічним узагальненням отриманих результатів і повністю відповідають поставленим завданням дослідження.

Результати дисертації пройшли належну апробацію на наукових форумах різного рівня та достатньо повно висвітлені у наукових публікаціях автора. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову працю, з них: 5 наукових публікацій відповідають вимогам пунктів 8, 9 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії (усі 5 статей вийшли у виданнях, включених на дату опублікування до переліку рекомендованих МОН наукових фахових видань України, включених до переліку видань категорії «Б»); 13 тез доповідей на наукових конференціях; 1 патент України на корисну модель; 2 авторські свідоцтва на твір.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні, демонструє сформованість у здобувача сучасного наукового мислення, вміння самостійно планувати експеримент, аналізувати та інтерпретувати отримані результати, а також формулювати науково обґрунтовані висновки. Сукупність наведених

положень дозволяє позитивно оцінити науковий рівень дисертації та вважати його таким, що повністю відповідає вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

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

Новизна дисертаційної роботи є беззаперечною та полягає у суттєвому розширенні сучасних уявлень про механізми взаємодії системи вітаміну D та газотрансмітера гідроген сульфід у серцево-судинній системі.

Автор вперше комплексно дослідив взаємозв'язок між активною формою вітаміну D – кальцитріолом – та системою метаболізму гідроген сульфід у серцево-судинній системі. Особливу наукову цінність становлять результати, що демонструють дозозалежний і часовий характер впливу кальцитріолу на метаболізм H_2S . Автор довів, що фізіологічні дози кальцитріолу стимулюють ендogenous синтез гідроген сульфід, тоді як тривале введення високих доз супроводжується пригніченням експресії гена цистатіонін- γ -ліази (CSE) та зниженням функціональної активності системи H_2S /CSE. Такі результати свідчать про необхідність урахування не лише факту застосування вітаміну D, а й режиму його використання при оцінці біологічних ефектів.

Важливим є встановлення ролі системи H_2S /CSE як одного з ключових механізмів реалізації кардіопротекторної дії кальцитріолу. Автор показав, що пригнічення ендogenous синтезу H_2S значною мірою нівелює позитивний вплив кальцитріолу на функціональний стан серцево-судинної системи, тоді як використання донорів H_2S потенціює його захисні ефекти. Ці результати дозволяють по-новому оцінити місце газотрансмітерів у механізмах дії вітаміну D та створюють наукові передумови для розробки комбінованих фармакологічних стратегій кардіопротекції.

Значний інтерес становлять результати, присвячені дослідженню процесів оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, апоптозу, ендоплазматичного стресу та прозапальної відповіді. Автору вдалося показати, що система H_2S/CSE бере участь у регуляції кожної з цих патогенетичних ланок і є важливим компонентом механізмів, через які кальцитріол реалізує свої кардіопротекторні властивості за умов дієтіндукованого ожиріння. Це суттєво розширює сучасні уявлення про патогенез кардіометаболічних порушень і має важливе значення для розвитку експериментальної біології.

Отримані результати мають як фундаментальне, так і прикладне значення, оскільки експериментально обґрунтовують перспективність комбінованого застосування кальцитріолу та донорів H_2S для підвищення ефективності кардіопротекції при метаболічних порушеннях. Усі основні положення дисертаційної роботи знайшли відображення в опублікованих наукових працях автора, що свідчить про достатню повноту висвітлення результатів дослідження.

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

Дисертаційна робота характеризується високим рівнем наукової обґрунтованості отриманих результатів, що забезпечується вдало спланованим дизайном експериментального дослідження, адекватністю використаних методичних підходів та комплексним аналізом отриманих даних. Робота виконана відповідно в рамках науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та є складовою двох комплексних науково-дослідних тем, присвячених вивченню ролі сірковмісних сполук у механізмах ураження внутрішніх органів і розробці нових напрямків метаболічної корекції патологічних станів. Здобувач є безпосереднім співвиконавцем зазначених наукових досліджень.

Експериментальна частина роботи побудована логічно та послідовно. Для реалізації поставленої мети автором використано сучасний комплекс біохімічних, молекулярно-генетичних, морфологічних, імуноферментних та статистичних методів дослідження, що повністю відповідають поставленим завданням. Вибір експериментальної моделі, доз кальцитріолу, донорів та інгібіторів системи H₂S є достатньо аргументованим і дозволив комплексно оцінити взаємозв'язок між вітаміном D та системою гідроген сульфідів в серцево-судинній системі.

Експериментальні дослідження виконані відповідно до міжнародних вимог біоетики щодо роботи з лабораторними тваринами, про що свідчать позитивні висновки комісії з біоетики. Використані методи статистичного аналізу є адекватними характеру отриманих даних, а висновки логічно випливають із результатів дослідження.

Таким чином, представлені у дисертації результати є достатньо обґрунтованими, достовірними та отриманими із застосуванням сучасних методологічних підходів. Це дає підстави вважати сформульовані автором наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково виваженими, логічно аргументованими та такими, що повністю відповідають сучасним вимогам до дисертаційних досліджень.

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

Аналіз змісту дисертаційної роботи свідчить, що здобувач виконав поставлене завдання та продемонстрував належний рівень володіння сучасною методологією експериментальних біологічних досліджень. Мета дисертаційного дослідження сформульована коректно, завдання є взаємопов'язаними та послідовно реалізуються в усіх розділах роботи. Позитивної оцінки заслуговує рівень самостійності здобувача при виконанні дисертаційної роботи. Автором проведено аналіз сучасної наукової літератури, сформульовано робочу гіпотезу, визначено дизайн дослідження,

виконано основний обсяг експериментальної роботи, здійснено статистичну обробку та наукову інтерпретацію отриманих результатів. Слід відмітити високий методологічний рівень проведених досліджень. Автор обґрунтовано поєднав класичні біохімічні методи з сучасними молекулярно-біологічними підходами, що підсилює доказовість висновків і свідчить про володіння здобувачем сучасними технологіями експериментальної біології.

Отже, під час виконання дисертаційної роботи дисертант продемонстрував високий рівень професійної підготовки, здатність самостійно планувати та реалізовувати експериментальні дослідження, критично оцінювати отримані результати та формулювати науково обґрунтовані висновки. Це повною мірою відповідає компетентностям, які висуваються до здобувачів ступеня доктора філософії.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Представлена дисертаційна робота має вагомe теоретичне та практичне значення, оскільки присвячена вирішенню актуальної наукової проблеми сучасної біохімії та експериментальної медицини – встановленню ролі активної форми вітаміну D у регуляції метаболізму гідроген сульфїду та механізмів H₂S-залежної кардіопротекції за умов дієтіндукованого ожиріння.

Результати дослідження істотно доповнюють сучасні уявлення про механізми біологічної дії активної форми вітаміну D та розкривають нові закономірності функціонування системи H₂S/CSE у серцево-судинній системі. Автором доведено, що кардіопротекторні ефекти кальцитріолу значною мірою реалізуються через регуляцію метаболізму гідроген сульфїду, а їх ефективність залежить від функціонального стану системи H₂S/CSE.

Запропоновано використовувати коефіцієнт CSE/CAT як додатковий показник оцінки стану сульфїдного обміну за різних патологічних процесів. Це може стати початком досліджень, спрямованих на розробку нових методів профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень при ожирінні,

метаболічному синдромі та інших патологічних станах, що супроводжуються порушенням функціонування системи H_2S .

Практичне значення результатів підтверджується отриманням патенту України на корисну модель та авторського свідоцтва, а також впровадженням результатів дослідження в освітній процес низки закладів вищої медичної освіти України. Це свідчить про можливість використання результатів роботи не лише у подальших наукових дослідженнях, а й у підготовці майбутніх фахівців медико-біологічного профілю.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати варто використовувати у подальших дослідженнях, що спрямовані на вивчення молекулярних механізмів функціонування системи гідроген сульфід та її взаємодії з іншими сигнальними молекулами, зокрема оксидом азоту, чадним газом, вітаміном D та компонентами антиоксидантної системи.

Важливим напрямом практичного використання результатів дисертації є їх застосування при плануванні доклінічних досліджень нових лікарських засобів, спрямованих на модифікацію метаболізму гідроген сульфід.

Результати дисертаційної роботи потрібно широко використовувати у навчальному процесі ЗВО медичного та біологічного профілю при викладанні біохімії, патологічної фізіології, фармакології, молекулярної біології та суміжних дисциплін. Результати дослідження можуть бути включені до лекційних курсів, практичних занять, програм підготовки докторів філософії, а також використані під час виконання студентських наукових робіт і магістерських досліджень.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Проаналізувавши наукові публікації здобувача, а також оцінивши представлені результати дослідження не виявлено ознак порушення принципів

академічної доброчесності. Текст дисертації має логічну структуру, містить належні посилання на використані літературні джерела, а всі положення, запозичені з праць інших авторів, належним чином ідентифіковані та оформлені відповідно до загальноприйнятих вимог академічного письма. За результатами перевірки дисертації з допомогою програмного забезпечення StrikePlagiarism, оригінальність тексту становить 91,11 %.

Під час рецензування не встановлено фактів, які могли б свідчити про наявність академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації результатів дослідження, недоброчесного використання результатів інших авторів або інших порушень принципів академічної доброчесності.

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

Наукова робота Романа Остренюка на тему: «Роль вітаміну D в регуляції метаболізму гідроген сульфід у серцево-судинній системі щурів та механізмах H₂S-залежної кардіопротекції (експериментальне дослідження)» є завершеним, самостійним і цілісним науковим дослідженням, у якому вирішено актуальне наукове завдання, що має істотне значення для розвитку сучасної біохімії, експериментальної медицини та молекулярної фармакології. Робота виконана на високому науково-методичному рівні, наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, логічно випливають із результатів власних досліджень автора та мають вагомим фундаментальне і прикладне значення.

Результати дисертаційного дослідження суттєво поглиблюють сучасні уявлення про молекулярні механізми взаємодії активної форми вітаміну D із системою гідроген сульфід, розкривають нові аспекти H₂S-залежної кардіопротекції за умов дієтичного ожиріння та створюють наукове підґрунтя для подальших досліджень, спрямованих на розробку нових підходів до профілактики й лікування кардіометаболічних захворювань.

Результати дисертації достатньо повно висвітлені у фахових наукових публікаціях, пройшли належну апробацію на наукових форумах, а зміст роботи відповідає принципам академічної доброчесності.

Актуальність теми, рівень наукової новизни, методологія проведених досліджень, теоретичне і практичне значенням отриманих результатів, повнота їх апробації та оформлення дисертаційної роботи Остренюка Романа Сергійовича 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 року № 44 зі змінами та доповненнями, внесеними згідно з Постановами КМУ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507, та вимогам до оформлення дисертації відповідно до Наказу МОН України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

Таким чином вважаю, що дисертація Романа Остренюка відповідає вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» зі спеціальності 091 «Біологія та біохімія».

Рецензент

Доцент ЗВО кафедри фармакології

ВНМУ ім. М.І. Пирогова,

к.мед.н., доцент

Ольга ДЕНИСЮК