

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора САВЧУКА Олексія Миколайовича, завідувача кафедри біохімії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка на дисертацію Остренюка Романа Сергійовича на тему: «Роль вітаміну D в регуляції метаболізму гідроген сульфід у серцево-судинній системі щурів та механізмах H<sub>2</sub>S-залежної кардіопротекції (експериментальне дослідження)», представлену до захисту в разову раду ДФ 05.600.178, що створена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України № 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.**

Серцево-судинні захворювання залишаються однією з провідних причин втрати працездатності та смертності населення, що зумовлює необхідність поглибленого дослідження молекулярно-біохімічних механізмів регуляції функціонального стану серця і судин. Особливого значення набуває вивчення ендогенних регуляторних систем, здатних впливати на процеси запалення, апоптозу, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та ремоделювання серцево-судинної системи.

Вітамін D розглядається не лише як регулятор кальцій-фосфорного обміну, а й як плейотропний сигнальний фактор, рецептори до якого експресуються у кардіоміоцитах, фібробластах, ендотелії судин. Активна форма вітаміну D — кальцитріол — регулює експресію чисельних вітамін D-залежних генів, що контролюють синтез факторів транскрипції, ростових факторів, прозапальних і протизапальних цитокінів, вазоактивних молекул. Водночас

молекулярні механізми реалізації кардіо- та вазопротекторних ефектів кальцитріолу, зокрема його взаємодія із системою гідроген сульфід, досліджені недостатньо.

Гідроген сульфід є важливим газотрансмітером, який бере участь у підтриманні судинного тону, енергетичного метаболізму, редокс-гомеостазу та цитопротекції. Порушення його синтезу і біодоступності асоціюється з розвитком ендотеліальної дисфункції, посиленням запальних і проапоптичних процесів, формуванням структурно-функціональних змін у міокарді та судинах. Тому дослідження взаємозв'язку між кальцитріолом та системою  $H_2S/CSE$  має важливе значення для розуміння біохімічних механізмів кардіопротекторної дії вітаміну D.

Окремої уваги заслуговує вивчення цих механізмів за умов ожиріння, що супроводжується змінами адипокінового профілю, активацією системного запалення, посиленням вільнорадикальних процесів формуванням ендотеліальної дисфункції та асоціюється з дефіцитом вітаміну D.

Отже, тема та мета представленої дисертаційної роботи Остренюка Романа Сергійовича, що полягають у з'ясуванні ролі вітаміну D у регуляції метаболізму гідроген сульфід у серцево-судинній системі щурів та механізмів  $H_2S$ -залежної кардіопротекції за дієтіндукованого ожиріння, беззаперечно є актуальними. Для реалізації обраної мети автором було сформульовано та вирішено 5 наукових завдань, які відповідають темі та меті дисертаційного дослідження.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертаційне дослідження Остренюка Романа Сергійовича виконано в рамках планових НДР кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Роль екзогенних та ендогенних сірковмісних сполук в механізмах ураження внутрішніх органів та цитопротекції за різних патологічних станів» (№ ДР 0119U001142, 2018-2023 рр.), НДР кафедри біохімії ім. професора О. О. Пентюка Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Біохімічні механізми

індукції мультиморбідних станів та нові напрямки метаболічної корекції» (№ ДР 0124U003381, 2024-2028 рр.).

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні. Дисертантом проведено ретельний аналіз сучасного наукового інформаційного контенту за напрямом дослідження, чітко визначені мета та завдання дослідження, вірно відображені об'єкт і предмет дослідження. Застосовані здобувачем біохімічні, імуноферментні, молекулярно-генетичні, морфологічні, соматометричні методи досліджень є сучасними, попередньо апробованими, відповідають меті та поставленим завданням. Отримані результати пройшли валідну статистичну обробку в ліцензійному пакеті MS Excel, IBM Statistics SPSS 26 for Windows (із застосуванням належних методів параметричного та непараметричного варіаційного аналізу) і у повному обсязі відображені у розділах дисертації. Здобувачем детально та аргументовано проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження із покликанням на сучасні наукові праці. Наукові положення і висновки дисертації базуються на достатньому експериментальному матеріалі, відповідають меті та завданням роботи, впливають з отриманих результатів досліджень.

Усі наукові публікації здобувача – статті в наукових журналах, патенти, публікації в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, є оригінальними і повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії.

### **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.

Автором уперше проведена комплексна оцінка впливу кальцитріолу у різних концентраціях на шляхи сульфідного обміну в міокарді та аорті здорових щурів. Показано, що кальцитріол у високій дозі стимулює синтез H<sub>2</sub>S за участі

CSE, CAT/3-MST, TST лише при нетривалому застосуванні, але надалі пригнічує активність цитозольних та мітохондріальних ензимів сульфідного обміну, інгібує експресію гена CSE і викликає формування дефіциту  $H_2S$  в серцево-судинній системі. Кальцитріол у фізіологічній концентрації викликає помірну активацію  $H_2S$ -синтезуючих ензимів, підвищення експресії гену CSE та збільшення рівня ендogenous  $H_2S$  в міокарді та аорті щурів.

Встановлено, що система  $H_2S$ / CSE інтегрована в механізми біологічної дії кальцитріолу, а її модулятори суттєво модифікують серцево-судинні ефекти кальцитріолу. Вперше засвідчено, що за інгібування CSE-залежного синтезу  $H_2S$  зменшується кардіопротекторна ефективність фізіологічної дози кальцитріолу і посилюється кардіо- та вазотоксична дія високої дози цього гормону. Показано, що за ожиріння кальцитріол у поєднанні з донором  $H_2S$  більш ефективно коригує рівні медіаторів ушкодження серця та судин, а також зменшує рівень прозапального проатерогенного адипокіну - вісфатину, ніж при ізольованому застосуванні. У той же час, інгібування синтезу ендogenous  $H_2S$  є чинником, що погіршує кардіо- та ендотеліопротекторний ефект кальцитріолу за ожиріння.

Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження повністю висвітлені у 21 науковій публікації, з яких 5 статей – у наукових фахових виданнях України, 13 тез - у матеріалах наукових міжнародних і національних з'їздів, конгресів, конференцій, 1 патент України на корисну модель та 2 свідоцтва про авторське право на твір.

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

Дисертантом детально проведено патентно-інформаційний пошук, зроблено глибокий аналіз сучасного стану проблеми, висвітлені невирішені питання і обґрунтована доцільність визначення ролі вітаміну D в регуляції метаболізму гідроген сульфід у серцево-судинній системі та метаболічній кардіопротекції. Дослідження базувалось на вивченні комплексу біохімічних

параметрів в міокарді та аорті, які характеризують різні шляхи обміну  $H_2S$ , продукцію медіаторів апоптозу, запалення, ЕПР-стресу, ендотеліальної дисфункції, визначенні рівня експресії гену *CSE*; оцінці соматометричних маркерів ожиріння та дослідженні мікроскопічних змін у аорті. Кількість досліджень у серіях експериментів є достатньою для обґрунтування результатів і підтвердження їх статистичної значущості, що дало автору можливість вирішити поставлені наукові задачі. Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол №9 від 01.11.2018, №4 від 18.03.2026) засвідчено, що проведені дослідження відповідають міжнародним морально-етичним та правовим нормам. Висновки дисертації сформульовані на основі отриманих результатів та їх аналітичної оцінки, чітко відповідають поставленим завданням дослідження. Результати дисертації та основні положення висвітлені та обговорені у наукових публікаціях та під час фахових наукових конгресів та конференцій. В цілому наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків дисертації не викликає сумнівів.

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

Упродовж виконання поставленого наукового завдання здобувач у повній мірі та на високому рівні оволодів методологією наукової діяльності. На етапі підготовки до планування дисертаційного дослідження здобувач виконав патентно-інформаційний пошук, розробив план дослідження, сформулював мету та завдання, визначив перелік необхідних методів дослідження та експериментальних моделей. У процесі виконання дослідження дисертант оволодів методами роботи з лабораторними тваринами, широким спектром біохімічних методів дослідження, моделювання експериментального ожиріння, методами статистичної обробки результатів, їх інтерпретації та узагальнення, критичного обговорення з урахуванням сучасних наукових досягнень в галузі біології та медицини, навичками формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовки та оформлення публікацій у фахових джерелах.

Вищевказане дозволило здобувачу на належному науковому рівні вирішити поставлену мету та виконати усі завдання дисертаційного дослідження.

## **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Результати дисертаційного дослідження Остренюка Романа Сергійовича мають вагоме теоретичне та практичне значення і безумовно будуть корисними для здобувачів вищої освіти за спеціальністю біологія та медицина, широкого кола науковців та фахівців-практиків, які працюють за напрямками біохімії, лабораторної діагностики, фармакології. Теоретичне значення роботи полягає у тому, що автором поглиблені уявлення про участь вітаміну D в регуляції метаболізму  $H_2S$  в серцево-судинній системі та значенні системи  $H_2S/ CSE$  в механізмах реалізації його кардіопротекторної дії.

Практичне значення дослідження полягає у тому, що отримані автором результати є експериментальним обґрунтуванням нових шляхів підвищення адаптаційного потенціалу серцево-судинної системи за умов ожиріння на основі модуляції транссульфуразних та тіосульфатсульфуртрансферазних шляхів обміну  $H_2S$  застосуванням вітаміну D. Практичне значення результатів дисертаційного дослідження автора також підтверджують 1 патент на корисну модель та 2 авторські свідоцтва на твір.

Результати дослідження використовуються в науковій роботі та навчальному процесі кафедр біохімії ім. професора О.О. Пентюка, фармакології, патологічної фізіології, медичної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету, кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, кафедри біохімії навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т.Г. Шевченка.

## **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.**

Дисертація викладена українською мовою на 197 сторінках друкованого тексту і має класичну структуру згідно існуючих вимог: анотація, зміст, перелік умовних скорочень і термінів, вступ, огляд літератури, розділ, що характеризує матеріали та методи дослідження, 3-х розділів власних досліджень, розділ аналізу та узагальненню результатів, висновки, список цитованої літератури, що включає 294 найменування (з яких 267 латиницею), додатків. Дисертація ілюстрована 13 таблицями та 37 рисунками. Робота написана у науковому стилі, грамотною літературною мовою, чітко структурована, ілюстративний матеріал є інформативним і відображає основні результати дослідження та їх статистичну значущість.

**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** «роль вітаміну D в регуляції біохімічних процесів в серцево-судинній системі та кардіопротекції (огляд літератури)» наведений детальний аналіз сучасної наукової літератури з проблеми, описані основні молекулярні ефекти та механізми реалізації кардіопротекторного впливу вітаміну D, особливості обміну гідроген сульфідом в серцево-судинній системі та механізми H<sub>2</sub>S-залежної кардіопротекції.

Автором висвітлені невирішені та дискутабельні аспекти проблеми, що обґрунтовують вибір дисертантом напрямку досліджень, його конкретної мети та завдань. Розділ викладено на 24 сторінках та ілюстровано 6 рисунками, що покращує сприйняття інформації.

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. Обґрунтовані дози та терміни введення метаболічних коректорів, наведено опис моделі експериментального ожиріння у щурів, описана методика отримання біологічного матеріалу; біохімічні методи дослідження показників обміну  $H_2S$  в міокарді та аорті щурів, біохімічні методи досліджень показників сульфідного обміну, маркерів запалення, методи оцінки соматометричних параметрів. Методика дослідження експресії гену *CSE*, методи імуноферментних, морфологічних досліджень та статистичної обробки цифрового матеріалу. Застосовані автором методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти визначеної мети. Розділ викладено на 16 сторінках, ілюстровано 1 рисунком та 4 таблицями.

Розділи 3, 4, 5 присвячені аналізу результатів власних досліджень, ілюстровані таблицями, рисунками, графіками, які відображають експериментальні дані та їх статистичну значущість. Розділи завершуються лаконічними інформативними резюме щодо отриманих результатів із акцентом на наукову новизну та покликанням на публікації автора, у яких відображені результати розділу.

**Розділ 3 «Вплив кальцитріолу на метаболізм гідроген сульфід у в серцево-судинній системі щурів»** включає результати дослідження впливу різних доз кальцитріолу на рівні  $H_2S$ , активність ензимів синтезу та мітохондріальних ланок сульфідного обміну та експресію гену *CSE* в серці та аорті. Показано, що кальцитріол достовірно впливає на різні шляхи метаболізму  $H_2S$  в міокарді та аорті щурів, при цьому виразність та спрямованість ефекту цього гормону залежить від дози та тривалості застосування.

Розділ викладено на 14 сторінках, ілюстрований 3 рисунками та 6 таблицями.

**Розділ 4 «Вплив кальцитріолу на медіатори апоптозу, запалення, маркери оксидативного стресу в міокарді, мікроскопічні зміни в аорті щурів в умовах модуляції системи H<sub>2</sub>S/CSE».** Результати демонструють, що система H<sub>2</sub>S/ CSE інтегрована в механізми біологічної дії активної форми вітаміну D, а її модулятори суттєво модифікують серцево-судинні ефекти кальцитріолу.

У розділі показано результати дослідження впливу кальцитріолу на рівень гідроген сульфїду в міокарді та аорті щурів, медіаторів апоптозу, запалення, маркерів оксидативного стресу в міокарді, сироватковий рівень ендотелїну-1 та морфологічний стан грудної аорти щурів в умовах модуляції системи H<sub>2</sub>S/ CSE. Автором уперше показано, що модулятори системи H<sub>2</sub>S/CSE впливають на реалізацію серцево-судинних ефектів кальцитріолу, а також модифікують біохімічні зміни в міокарді та аорті, індуковані високою дозою кальцитріолу. Розділ викладено на 23 сторінках, містить 3 підрозділи, ілюстрований 13 рисунками та 1 таблицею.

**У розділі 5 «Вплив кальцитріолу на медіатори ушкодження серцево-судинної системи за дістїндукованого ожиріння в умовах модуляції системи H<sub>2</sub>S/CSE»** здобувачем встановлено, що H<sub>2</sub>S-залежний сигналінг інтегрований в реалізацію біологічних ефектів кальцитріолу в серцево-судинній системі за умов ожиріння. Модифікація стану системи H<sub>2</sub>S/CSE впливає на біологічні ефекти кальцитріолу у кардіоміоцитах та ендотеліоцитах, що засвідчують зміни клітинних медіаторів апоптозу та запалення. В умовах інгібування системи H<sub>2</sub>S/CSE за ожиріння поглиблення дефіциту H<sub>2</sub>S в міокарді та аорті асоціюється з суттєвим зниженням протизапальної, антиапоптичної, антиоксидантної дії кальцитріолу. Підвищення рівня H<sub>2</sub>S в серцево-судинній системі при введенні NaHS суттєво посилює кардіо- та ендотеліопротекторну дію кальцитріолу.

Розділ викладено на 19 сторінках, містить 3 підрозділи, ілюстрований 13 рисунками та 1 таблицею.

У розділі 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» здобувачем проведено ґрунтовний аналіз одержаних результатів дослідження, проведено їх обговорення з покликанням на відповідні фахові публікації вітчизняних та закордонних науковців, детально проаналізовані виявлені закономірності, висвітлені питання для дискусії та перспективи подальших досліджень. Розділ завершується розробленою автором, інформативною схемою, яка ілюструє роль вітаміну D в регуляції обміну  $H_2S$  в серцево-судинній системі та механізмах  $H_2S$ -залежної кардіопротекції, логічно підводить до висновків дисертації.

**Висновки до дисертації** починаються з узагальнюючої тези, яка розкриває вирішену дисертантом наукову-практичну задачу, присвячену встановленні ролі вітаміну D в регуляції метаболізму гідроген сульфїду в серцево-судинній системі та механізмах  $H_2S$ -залежної кардіопротекції за аліментарного ожиріння в експерименті. У **п'яти окремих висновках**, що зроблені на основі фактичного матеріалу з урахуванням значимості отриманих результатів, підтверджено досягнення поставленої мети та вирішення відповідних завдань дисертаційного дослідження.

**Список використаних джерел** наукової літератури складається з 294 найменувань (з них 267 латиницею), до яких згідно діючих вимог включені публікації автора дисертації.

У **Додатках** до дисертації представлений список наукових праць здобувача, в яких опубліковані основні результати дисертації, наукових праць, які додатково відображають результати дисертації та засвідчують їх апробацію, список наукових форумів та конгресів, на яких була проведена апробація матеріалів дисертації. У додатках представлено 8 актів впровадження результатів дисертації в навчальний процес та наукову діяльність профільних кафедр.

## **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання у лекційному матеріалі та під час проведення практичних занять при підготовці здобувачів на кафедрах біохімії, біології, медичної біології, фармакології у закладах вищої освіти, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій при вивченні механізмів кардіопротекторної дії кальцитріолу, які опосередковуються через систему  $H_2S$ .

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

У процесі розгляду оформлення та змісту дисертації виникло декілька зауважень, які не є принциповими і не впливають на загальну високу оцінку методичного рівня виконання, теоретичного та практичного значення, наукової новизни роботи автора.

1. В розділі 2 доцільно було б навести більш детальне обґрунтування вибору доз та режиму застосування кальцитріолу у дослідних тварин.

2. При оцінці змін соматометричних параметрів щурів недоцільно визначати одночасно індекс маси тіла та індекс Лі, оскільки це тотожні показники, а власні результати, що підтверджують розвиток ожиріння (розділ 5.1), можна було би подати у розділі 2 при описі відповідної моделі.

В якості дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на **наступні питання:**

1. Чому в експерименті Ви використовували кальцитріол, а не власне вітамін D?
2. Чим можна пояснити відмінності впливу високої та умовно фізіологічної дози кальцитріолу на систему гідроген сульфід у серцево-судинній системі?
3. Через які механізми може реалізуватись вплив модуляторів обміну гідроген сульфід на біологічні ефекти кальцитріолу?

## **10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. При комп'ютерній експертизі програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism» електронного примірника дисертації Остренюка Романа Сергійовича та наявних за його темою публікацій академічного плагіату не виявлено. Текст дисертації є оригінальним (середня частка авторського тексту 91,11%), наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальноживаними фразами. Робота визнається самостійною і може бути допущена до захисту.

## **11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертація Остренюка Романа Сергійовича на тему: «Роль вітаміну D в регуляції метаболізму гідроген сульфід у серцево-судинній системі щурів та механізмах  $H_2S$ -залежної кардіопротекції (експериментальне дослідження)», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальності 091 «Біологія та біохімія» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій викладені нові науково-обґрунтовані результати, положення та висновки, що в сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу - встановлення ролі вітаміну D в регуляції метаболізму гідроген сульфід у серцево-судинній системі та механізмах  $H_2S$ -залежної кардіопротекції за аліментарного ожиріння. Результати дисертації, основні положення та висновки мають важливе теоретичне та практичне значення для сучасної біології та медицини, насамперед для фахівців з біохімії.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та 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 та вимогам щодо оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Автор дисертації **Остренюк Роман Сергійович** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія».

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри біохімії

Навчально-наукового центру

«Інститут біології та медицини»

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка,

доктор біологічних наук, професор

**Олексій САВЧУК**