

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора

ФОМЕНКО ІРИНИ СТЕПАНІВНИ,

професора кафедри біологічної хімії ДНТ «Львівський національний

медичний університет імені Данила Галицького» на дисертацію

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 в разову раду ДФ 05.600.178, що створена відповідно до 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».

Ступінь актуальності обраної теми

Захворювання серцево-судинної системи залишаються основною причиною захворюваності та смертності населення у світі, а ожиріння є одним із найважливіших модифікованих чинників ризику їх розвитку. Незважаючи на значний прогрес у розумінні механізмів розвитку зазначеної патології, багато аспектів молекулярної регуляції метаболічних процесів у серцево-судинній системі залишаються недостатньо з'ясованими. Важливий науковий інтерес викликає роль газотрансмітерів та вітаміну D як регуляторів клітинного метаболізму, оксидативного стресу, запалення, апоптозу й ендотеліальної функції, а також їх можлива взаємодія в механізмах кардіопротекції.

Останніми роками накопичено переконливі експериментальні та клінічні дані щодо участі гідроген сульфїду в підтриманні структурно-функціональної цілісності серцево-судинної системи, проте питання регуляції його метаболізму вітаміном D, зокрема на рівні ферментативних систем синтезу та утилізації H₂S, експресії цистатіонін-γ-ліази та реалізації H₂S-залежної кардіопротекції за умов дієт-індукованого ожиріння, залишаються недостатньо дослідженими.

Дисертаційна робота Р.С. Остренюка присвячена вирішенню актуального наукового завдання сучасної біохімії, що полягає у встановленні ролі вітаміну D в регуляції метаболізму гідроген сульфїду в серцево-судинній системі та з'ясуванні механізмів H₂S-залежної кардіопротекції за експериментального ожиріння. Важливо, що автором комплексно досліджено різні ланки сульфїдного обміну, експресію гена CSE, стан систем оксидативного стресу, запалення, апоптозу, ендотеліальної дисфункції та морфологічні зміни серцево-судинної системи, що дозволило суттєво розширити сучасні уявлення про біохімічні механізми дії кальцитріолу та його взаємозв'язок із системою H₂S/CSE.

Таким чином, тема дисертаційної роботи є своєчасною, актуальною як у фундаментальному біохімічному, так і в експериментально-біологічному аспектах, а отримані результати мають важливе значення для подальшого розвитку уявлень про молекулярні механізми кардіопротекції та пошуку нових підходів до метаболічної корекції серцево-судинних порушень при ожирінні.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Р.С. Остренюка є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на високому методичному та науковому рівні. Структура дисертації є логічною, усі її розділи взаємопов'язані, а поставлена мета послідовно реалізується через сформульовані завдання, застосовані методи дослідження та отримані результати. Матеріал викладено чітко й послідовно, що забезпечує цілісне сприйняття роботи та свідчить про належний рівень

володіння здобувачем сучасною методологією експериментальних біохімічних досліджень.

Для досягнення поставленої мети автором використано комплекс взаємодоповнювальних методів дослідження, що включав біохімічні, імуноферментні, молекулярно-генетичні, морфологічні методи, а також оцінку маси тіла, індексу маси тіла та інших показників, що характеризують розвиток дієт-індукованого ожиріння. Отримані результати було проаналізовано з використанням сучасних статистичних методів аналізу. Такий методичний підхід дозволив комплексно оцінити стан системи H_2S/CSE , активність ферментів синтезу й утилізації гідроген сульфїду, експресію гена CSE , показники оксидативного стресу, апоптозу, запалення, ендотеліальної дисфункції та морфологічні зміни серцево-судинної системи в умовах різних експериментальних моделей.

Результати дисертаційної роботи достатньою мірою апробовані на наукових форумах різного рівня та знайшли відображення у 21 науковій праці, серед яких 5 статей у фахових наукових виданнях України категорії «Б», 13 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель та 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір. Основні результати дослідження опубліковані у профільних біохімічних та медико-біологічних виданнях, що відповідає вимогам до апробації результатів дисертаційних досліджень на здобуття ступеня доктора філософії.

Обсяг виконаних досліджень, застосований комплекс сучасних методів, належний рівень апробації та публікаційна активність здобувача свідчать про високий науковий рівень дисертаційної роботи, її методичну обґрунтованість і відповідність вимогам, що ставляться до кваліфікаційних наукових праць на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова на кафедрі біохімії імені професора О. О. Пентюка та є фрагментом планових науково-дослідних робіт «Роль екзогенних

та ендогенних сірковмісних сполук в механізмах ураження внутрішніх органів та цитопротекції за різних патологічних станів» (№ державної реєстрації 0119U001142, 2018–2023 рр.) та «Біохімічні механізми індукції мультиморбідних станів та нові напрямки метаболічної корекції» (№ державної реєстрації 0124U003381, 2024–2028 рр.), співвиконавцем яких є здобувач.

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

Дисертаційна робота Р.С. Остренюка характеризується достатнім рівнем наукової новизни, а отримані результати істотно доповнюють сучасні уявлення про біохімічні механізми регуляції метаболізму гідроген сульфід у серцево-судинній системі та роль вітаміну D у забезпеченні кардіопротекторних ефектів.

Наукова новизна дослідження полягає насамперед у комплексному вивченні впливу кальцитріолу на різні ланки метаболізму H_2S у серці та аорті експериментальних тварин. Автором встановлено дозо- та часозалежні особливості впливу кальцитріолу на активність ферментів синтезу й утилізації гідроген сульфід, експресію гена цистатіонін- γ -ліази (CSE) та рівень ендогенного H_2S у серцево-судинній системі. Важливим науковим результатом є обґрунтування участі системи H_2S/CSE у реалізації біологічних ефектів кальцитріолу та її значення у формуванні кардіо- й вазопротекторної дії вітаміну D за умов дієт-індукованого ожиріння.

Суттєвий інтерес становлять результати, що демонструють взаємозв'язок між змінами сульфідного обміну та показниками запалення, апоптозу, оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції, а також встановлюють модифікуючий вплив інгібітора цистатіонін- γ -ліази та донора гідроген сульфід на кардіопротекторні ефекти кальцитріолу. Отримані результати не лише поглиблюють фундаментальні знання щодо молекулярних механізмів функціонування системи H_2S/CSE , а й розширюють теоретичне підґрунтя для

подальших досліджень можливостей метаболічної корекції серцево-судинних порушень при ожирінні. Результати дисертаційної роботи повністю викладені в опублікованих працях.

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

Наукова обґрунтованість результатів дисертаційної роботи забезпечується комплексним підходом до вирішення поставленого наукового завдання. Автор послідовно дослідив вплив кальцитріолу на різні ланки метаболізму гідроген сульфід у серцево-судинній системі, активність ферментів його синтезу та утилізації, експресію гена цистатіонін- γ -ліази, показники оксидативного стресу, апоптозу, запалення, ендотеліальної дисфункції та морфологічні зміни серця й аорти, а також оцінив значення системи H_2S/CSE у реалізації кардіопротекторних ефектів кальцитріолу за дієт-індукованого ожиріння. Такий комплекс досліджень дозволив отримати взаємопов'язані результати, які логічно доповнюють один одного та формують цілісне уявлення про досліджувані механізми.

Наукова достовірність результатів забезпечується використанням адекватних експериментальних моделей, достатнього обсягу досліджень, застосуванням комплексу сучасних біохімічних, імуноферментних, молекулярно-генетичних, морфологічних та статистичних методів дослідження, які є загальновизнаними й широко використовуються у сучасній експериментальній біохімії.

Важливою перевагою роботи є комплексний дизайн експерименту, який передбачав дослідження впливу кальцитріолу за різних доз і тривалості введення, використання фармакологічної модуляції системи H_2S/CSE шляхом застосування інгібітора цистатіонін- γ -ліази та донора гідроген сульфід, а також вивчення зазначених механізмів в умовах дієт-індукованого ожиріння. Такий

підхід значно підвищує переконливість отриманих результатів та обґрунтованість сформульованих автором висновків.

Статистичну обробку результатів проведено із застосуванням сучасних методів варіаційної статистики. Залежно від характеру розподілу даних використано параметричні та непараметричні методи аналізу, оцінено статистичну значущість міжгрупових відмінностей і кореляційних зв'язків, що забезпечило об'єктивність інтерпретації отриманих результатів та дозволяє вважати сформульовані висновки достатньо обґрунтованими.

Висновки дисертації є логічним узагальненням результатів проведених досліджень та ґрунтуються на комплексній оцінці біохімічних, молекулярно-біологічних, морфологічних і функціональних показників, що характеризують стан серцево-судинної системи та особливості регуляції метаболізму гідроген сульфід у під впливом кальцитріолу.

Загалом отримані результати, сформульовані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є достатньо аргументованими, науково обґрунтованими та підтвердженими результатами власних досліджень автора.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Аналіз змісту дисертаційної роботи, її наукової новизни, методичного забезпечення та отриманих результатів свідчить, що Р.С. Остренюк успішно виконав поставлене наукове завдання та продемонстрував належний рівень володіння методологією сучасного експериментального біохімічного дослідження.

Здобувачем проведено ґрунтовний аналіз сучасної наукової літератури, що дозволило чітко визначити невирішені аспекти проблеми взаємодії вітаміну D та системи H₂S/CSE у механізмах кардіопротекції, сформулювати мету і завдання дослідження та розробити логічний дизайн експерименту. У роботі використано три взаємопов'язані серії експериментів, які дали змогу послідовно дослідити

вплив кальцитріолу на метаболізм гідроген сульфід, оцінити роль системи H₂S/CSE у реалізації його біологічних ефектів та встановити значення цих механізмів за умов дієт-індукованого ожиріння.

У процесі виконання роботи здобувач оволодів сучасними біохімічними, молекулярно-біологічними, імуноферментними та морфологічними методами дослідження, методиками експериментального моделювання дієт-індукованого ожиріння, планування експерименту, статистичної обробки та інтерпретації отриманих результатів. Про достатній рівень методологічної підготовки автора свідчить також комплексний аналіз одержаних даних, їх критичне зіставлення з результатами сучасних вітчизняних і зарубіжних досліджень та логічне обґрунтування сформульованих висновків.

Результати дисертаційного дослідження знайшли належне відображення у наукових публікаціях, апробовані на наукових форумах різного рівня, що підтверджує здатність здобувача самостійно планувати, виконувати та представляти результати власних наукових досліджень.

Таким чином, дисертаційна робота засвідчує, що Р.С. Остренюк повною мірою оволодів методологією наукової діяльності та сформував необхідні компетентності для самостійного виконання експериментальних досліджень у галузі біохімії.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає в поглибленні сучасних уявлень про біохімічні механізми регуляції метаболізму гідроген сульфід у серцево-судинній системі та ролі вітаміну D у реалізації H₂S-залежних кардіопротекторних ефектів. Отримані результати розширюють існуючі знання щодо функціональної взаємодії системи H₂S/CSE із сигнальними механізмами кальцитріолу.

Важливим теоретичним здобутком роботи є встановлення взаємозв'язку між змінами метаболізму гідроген сульфїду, активністю ферментів його синтезу й утилізації, експресією цистатіонін- γ -ліази та розвитком оксидативного стресу, запалення, апоптозу й ендотеліальної дисфункції, що суттєво доповнює сучасні уявлення про молекулярні механізми кардіопротекції.

Практичне значення одержаних результатів полягає насамперед у можливості їх використання як теоретичного підґрунтя для подальших експериментальних досліджень, спрямованих на розробку нових підходів до фармакологічної модуляції системи H_2S/CSE та вивчення кардіопротекторних ефектів вітаміну D за кардіометаболічної патології. Отримані результати можуть бути використані при плануванні подальших доклінічних досліджень, а також у навчальному процесі під час викладання біохімії, патофізіології, фармакології та молекулярної біології у закладах вищої освіти медичного й біологічного профілю.

Практичну цінність роботи підтверджує впровадження результатів дослідження у навчальний процес та науково-дослідну роботу профільних кафедр закладів вищої освіти, а також отримання патенту України на корисну модель і двох свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір, створених за результатами виконання дисертаційного дослідження.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертація викладена на 197 сторінках машинописного тексту та побудована відповідно до вимог, що ставляться до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», трьох розділів власних експериментальних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація добре ілюстрована таблицями та рисунками, які є інформативними, полегшують сприйняття матеріалу та відображають основні результати досліджень.

Анотація достатньо повно відображає зміст дисертаційної роботи. У ній наведено характеристику актуальності дослідження, мету, основні методичні підходи, найважливіші результати, наукову новизну та практичне значення роботи. Анотація є інформативною, логічно побудованою та дозволяє сформулювати цілісне уявлення про виконане дослідження. Анотація подана українською та англійською мовами, містить ключові слова дисертації, за структурою та обсягом відповідає діючим вимогам.

У вступі висвітлені сучасний стан проблеми, показний зв'язок з науковими програмами, планами, темами, обґрунтовані мета та завдання дослідження, лаконічно окреслені предмет та об'єкт дослідження, чітко сформульовані положення наукової новизни та практичного значення дослідження, зазначено особистий внесок здобувача, форми оприлюднення результатів дослідження, кількість публікацій та структура дисертації. Вступ відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та логічно підводить читача до сприйняття основної частини роботи.

Огляд літератури ґрунтується на аналізі сучасних вітчизняних і зарубіжних наукових джерел та свідчить про високий рівень обізнаності здобувача із сучасним станом досліджуваної проблеми. Автор послідовно висвітлює біологічну роль вітаміну D, сучасні уявлення про метаболізм та сигнальні функції гідроген сульфід, особливості функціонування системи H₂S/CSE, її участь у розвитку оксидативного стресу, запалення, апоптозу та серцево-судинної патології, а також узагальнює сучасні дані щодо патогенезу дієт-індукованого ожиріння. Особливої уваги заслуговує логіка побудови огляду літератури: автор послідовно переходить від аналізу біологічної ролі вітаміну D та системи H₂S/CSE до розгляду їх взаємодії в механізмах кардіопротекції та розвитку кардіометаболічних порушень за ожиріння, що дозволило чітко окреслити невирішені питання та обґрунтувати необхідність проведення власного дослідження.

У другому розділі детально описано дизайн експериментального дослідження, наведено характеристику лабораторних тварин, моделей експерименту, схем застосування кальцитріолу, донора гідроген сульфїду та інгібітора цистатіонін- γ -ліази, а також сучасних біохімічних, молекулярно-біологічних, імуноферментних, морфологічних і статистичних методів дослідження. Представлена інформація є достатньою для відтворення експерименту, а комплекс використаних методик повністю відповідає поставленим завданням дослідження та забезпечує належний рівень достовірності отриманих результатів.

Третій розділ присвячений вивченню впливу кальцитріолу на систему метаболізму гідроген сульфїду в серцево-судинній системі щурів. Важливою перевагою цього розділу є комплексний аналіз не лише рівня H_2S , а й активності ферментів його синтезу та утилізації, експресії гена цистатіонін- γ -ліази, що дозволило автору отримати нові дані щодо дозозалежних особливостей регуляції системи H_2S/CSE під впливом кальцитріолу.

У четвертому розділі автор досліджує участь системи H_2S/CSE у реалізації кардіопротекторних ефектів кальцитріолу шляхом використання модуляції синтезу гідроген сульфїду. Особливу цінність становить комплексне дослідження маркерів оксидативного стресу, апоптозу, запалення, ендотеліальної дисфункції та морфологічних змін аорти, що дозволило переконливо продемонструвати роль H_2S -залежних механізмів у реалізації ефектів вітаміну D.

П'ятий розділ містить результати дослідження механізмів H_2S -залежної кардіопротекції кальцитріолу за умов дієт-індукованого ожиріння. Саме цей розділ є найбільш завершеним у концептуальному плані, оскільки інтегрує результати попередніх експериментів і демонструє взаємозв'язок між змінами сульфїдного метаболізму, розвитком оксидативного стресу, запалення, апоптозу та структурними змінами серцево-судинної системи в умовах кардіометаболічної патології.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів» виконаний на високому науковому рівні. Автор не обмежується узагальненням власних результатів, а критично порівнює їх із даними сучасної наукової літератури, аналізує можливі молекулярні механізми виявлених змін та пропонує цілісне бачення ролі системи H₂S/CSE у реалізації кардіопротекторних ефектів кальцитріолу.

Висновки повністю відповідають поставленим завданням, логічно випливають із результатів проведених досліджень, відображають основні положення наукової новизни та узагальнюють найбільш вагомні результати дисертаційної роботи.

У цілому дисертація є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке характеризується логічною побудовою, внутрішньою цілісністю, сучасним методичним рівнем виконання та достатньою аргументованістю сформульованих положень і висновків.

Додатки містять перелік наукових публікацій здобувача, відомості про апробацію, та акти впровадження.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати мають вагоме значення для подальшого розвитку фундаментальних досліджень у галузі біохімії, молекулярної біології та експериментальної медицини. Вони можуть бути використані при плануванні експериментальних робіт, спрямованих на подальше вивчення механізмів взаємодії вітаміну D та системи H₂S/CSE у регуляції функціонального стану серцево-судинної системи, а також при дослідженні молекулярних механізмів розвитку кардіометаболічних порушень за ожиріння.

Результати дисертаційної роботи можуть слугувати теоретичним підґрунтям для подальших доклінічних досліджень, присвячених пошуку нових підходів до фармакологічної модуляції системи H₂S/CSE та оцінки потенціалу активних форм вітаміну D як засобів метаболічної кардіопротекції.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Загалом дисертаційна робота справляє позитивне враження, є завершеним науковим дослідженням, однак у процесі її аналізу виникли окремі зауваження та запитання дискусійного характеру.

1. Якими, на Вашу думку, є основні молекулярні механізми регуляції експресії цистатіонін- γ -ліази (CSE) кальцитріолом? Чи можна припустити прямий вплив комплексу VDR на транскрипцію цього гена?
2. Чи могло б включення до дизайну дослідження показників NO-сигналінгу доповнити інтерпретацію отриманих результатів, враховуючи тісну взаємодію систем NO та H₂S у регуляції функцій серцево-судинної системи?
3. Чи можна, на Вашу думку, вважати зміни маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції прямим наслідком активації системи H₂S/CSE, чи вони є вторинними щодо зменшення оксидативного стресу?
4. Якими критеріями Ви керувалися при виборі доз кальцитріолу та чи можна вважати їх оптимальними для моделювання його кардіопротекторної дії в експерименті?
5. У роботі отримано значний обсяг експериментальних даних, тому окремі розділи власних досліджень дещо перевантажені описом числових результатів. На мою думку, більш широке використання узагальнюючих схем або підсумкових таблиць полегшило б сприйняття матеріалу.

Висловлені зауваження та побажання мають переважно дискусійний характер, не знижують наукової цінності виконаного дослідження та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Під час аналізу дисертаційної роботи, наукових публікацій здобувача та зіставлення їх змісту ознак порушення академічної доброчесності, визначених Законом України «Про освіту», зокрема академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації чи інших порушень академічної доброчесності, не

виявлено. Використання результатів інших авторів супроводжується належними посиланнями на відповідні джерела.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна 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 завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що мають істотне значення для розвитку біохімії та експериментальної медицини.

За науковою новизною, актуальністю, методичним рівнем виконання, теоретичним і практичним значенням, обґрунтованістю наукових положень та повнотою оприлюднення результатів дослідження дисертаційна робота відповідає вимогам щодо оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44 (зі змінами та доповненнями), а її автор, Роман Остренюк, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія».

Офіційний опонент:

професор кафедри біологічної хімії

ДНТ «Львівський національний

медичний університет

імені Данила Галицького»,

доктор біологічних наук, професор

Ірина ФОМЕНКО