

Рецензія

рецензента, доктора медичних наук, професора **ВОЛОЩУК Наталії Іванівни**, завідувачки кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу **Блажченка Віталія Вікторовича** на тему: *«Участь системи гідроген сульфід у механізмах розвитку ренальної дисфункції за експериментального ожиріння»*, представлену до захисту у разову раду ВНМУ ім. М.І. Пирогова ДФ 05.600.059, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 89 від 28 жовтня 2022 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 3 від 27 жовтня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

1. Актуальність обраної теми дисертації

Розповсюдженість у світі такої патології як ожиріння все більше зростає, і нажаль має загальносвітову тенденцію. Так, останні три десятиріччя поширеність надлишкової ваги й ожиріння ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$) у дорослих в усьому світі значно виросла. Наприклад, у 2013-2014 рр. у США скорегована на вік поширеність ожиріння становила 35% у чоловіків і 40,4% у жінок. Проблема ожиріння стосується також і дітей. Приріст поширеності ожиріння є глобальною проблемою, прогнозується, що у наступному десятилітті він сягне 40% по всьому світі. У країнах з низьким та середнім рівнем прибутку в наш час спостерігається перехід від нормальної ваги тіла до надлишкової й до ожиріння. Це та ж тенденція, яка спостерігалась кілька десятиліть тому в деяких європейських країнах та в США. В науковій літературі з'являється все більше доказів, що ожиріння є фактором ризику різних захворювань нирок, і навіть термінальної стадії ниркової недостатності.

Загальносвітова епідемія ожиріння багатьма способами впливає на населення земної кулі. Захворювання нирок, у тому числі ХХН, нефролітіаз і рак нирки, належать до найбільш згубних наслідків ожиріння, але на додачу до цього існує широкий діапазон інших несприятливих наслідків, що врешті-

решт призводять до суттєвого підвищення захворюваності й смертності та збільшення особистих і суспільних витрат на лікування.

Ожиріння призводить до цілого комплексу метаболічних порушень, які справляють різноманітний пошкоджуючий ефект на нирки. Точні механізми, за допомогою яких ожиріння може погіршити чи призвести до розвитку ХХН, ще й досі не з'ясовані. Відомо, що в патогенезі ураження нирок лежить ціла низка процесів, у тому числі запалення, оксидативний стрес, порушення метаболізму ліпідів, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, збільшення продукції інсуліну та формування інсулінорезистентності. Зазначені вище впливи ведуть до специфічних патологічних змін у нирках і можуть лежати в основі збільшення ризику ХХН.

До регуляції функціонального стану нирок залучена біологічно активна сполука – гідроген сульфід (H_2S), що впливає на ниркову гемодинаміку, процеси фільтрації та реабсорбції, і у фізіологічних концентраціях виявляє протизапальні, протифібротичні та цитопротекторні властивості. Метаболізм H_2S у нирках є складним і проходить в різних відділах нефрону. За останні роки накопичились переконливі експериментальні докази, що інгібування ниркової продукції H_2S поглиблює ознаки гострої та хронічної ниркової недостатності, у той час як донори H_2S забезпечують нефропротекцію. Слід зауважити, що роль системи H_2S у патогенезі нефропатії ожиріння остаточно не з'ясована і напрямки корекції обміну H_2S в нирках не визначені.

Тому, дисертаційна робота Блаженка Віталія Вікторовича на тему «Участь системи гідроген сульфиду в механізмах розвитку ренальної дисфункції за експериментального ожиріння» є своєчасною та актуальною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертантом на основі виконаного інформаційно-патентного пошуку та ґрунтовного аналізу літературних джерел, переважно останнього десятиріччя, визначено все більш зростаючу важливість системи гідроген сульфиду в патогенезі нефропатії ожиріння. Відтак у роботі коректно сформульована

мета: з'ясувати участь системи гідроген сульфїду в механїзмах розвитку ренальної дисфункції за експериментального ожиріння та обґрунтувати шляхи корекції виявлених порушень можливими модуляторами обміну H_2S . Для реалізації обраної мети автором сформульовано та вирішено 5 наукових завдань, які відповідають темі та меті дисертаційного дослідження. Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. У відповідності до завдань дослідження було виконано біохімічні дослідження (рівень H_2S , активність H_2S -синтезуючих ензимів транссульфування та тіосульфатсульфуртрансферазного шляху), імуноферментний аналіз (рівні цистатину С, інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF-1), фактору некрозу пухлини альфа ($TNF\alpha$)), молекулярно-генетичні дослідження (рівень експресії генів ензимів шляху транссульфування *CSE*, *CBS*), соматометричні дослідження (індекс маси тіла, індекс Лі, індекс ожиріння) та морфологічні дослідження. Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів.

Отже, науковий рівень дисертації за поставленими завданнями і використаними методиками досліджень передовим, сучасним і адекватним. Проведений аналіз даних є повним і виконаний на сучасному рівні з використанням адекватно підібраних математичних і статистичних методів. Отримані результати є достовірними і науково обґрунтованими.

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

В дисертаційній роботі викладені дані оригінальних досліджень про участь системи H_2S в механізмах ренальної дисфункції за умов аліментарного ожиріння, вперше встановлено, що зміни обміну H_2S в нирках за аліментарного ожиріння характеризуються зниженням H_2S -продукуючої активності ензимів. Безперечну новизну несуть виявлені особливості впливу метаболічних коректорів на обмін H_2S в нирках та асоційовані з ним процеси.

Так, встановлено, що цинк сульфат та ліпоева кислота найбільш ефективно коригують рівень H_2S в нирках за рахунок впливу на активність ензимів транссульфування та тіоредоксинредуктази, підвищують ниркову експресію генів *CSE*, *CBS*, у той час як натрій тіосульфат більш ефективно підвищує активність тіосульфат(тіол)сульфуртрансферази та сульфітооксидази, а таурин справляє помірний вплив на продукцію H_2S .

В роботі вирішено всі поставлені завдання, проведений скрупульозний і всебічний аналіз експериментальних даних, на основі якого сформульовані висновки, які є повними і науково обґрунтованими. По кожному із поставлених завдань опубліковані статті, в яких викладені основні положення, отримані результати і висновки дисертації.

За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць: 3 статті у наукових фахових виданнях МОН України (категорія Б), 11 тез – в матеріалах конгресів та конференцій, 2 патенти України, що дозволило впровадити їх у навчальний та науковий процес.

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

Дисертаційне дослідження проведене на основі коректної методології і вибудований коректний експериментальний дизайн, який відповідає загальним принципам наукового пізнання і біоетичним принципам досліджень для хребетних тварин, про що свідчить висновок комісії з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Отримані результати, наукові положення і висновки ґрунтуються на достатній кількості експериментального матеріалу, логічно впливають з поставлених завдань дослідження і є науково обґрунтованими. Експериментальні групи сформовані коректно, що дозволяє проводити їх наступне статистичне порівняння. Методи збору даних, які використані в роботі, як і методи математичного аналізу та статистичної обробки відповідають поставленим завданням і є загальноприйнятими методами для цього типу досліджень.

Вважаю, що отримані дисертантом результати, наукові положення та висновки є значущими і науково обґрунтованими.

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

Поставлені наукові завдання повністю розв'язані в дисертаційній роботі на високому науковому рівні. Для кожного задання підібрані оптимальні підходи і проведено експерименти, які дозволили отримати максимальну кількість даних. Наукові положення і висновки дисертації є достатньо обґрунтованими і достовірними. Це забезпечується використанням автором комплексу сучасних валідованих методів дослідження. Для обробки отриманих даних використані високоінформативні статистичні методи.

Дисертант освоїв всі використані методики – біохімічні, фармакологічні, імуноферментні, гістологічні методи, мікроскопію, методи біостатистики на високому рівні. Дисертаційна робота написана на високому науковому рівні і доводить отримання кваліфікації, необхідної для сучасного дослідника.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота виконана в рамках планових НДР кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Вплив екзогенних та ендогенних чинників на обмін гідроген сульфідів та асоційованих з ним метаболічних процесів в нормі та при патології» (№ держреєстрації 0113U006461, 2014-2018 рр.), «Роль екзогенних та ендогенних сірковмісних сполук в механізмах ураження внутрішніх органів та цитопротекції за різних патологічних станів» (№ держреєстрації 0119U001142, 2019-2023 рр.).

За результатами оцінки біохімічних маркерів запалення та фіброгенезу, морфологічного стану нирок та функціональних маркерів ренальної дисфункції за умов аліментарного ожиріння експериментально обґрунтовані нові шляхи підвищення адаптивних резервів нирок на основі модуляції транссульфуразних та тіосульфатсульфуртрансферазних шляхів обміну H_2S .

Практичне значення результатів дослідження підтверджується 2 патентами України на корисні моделі (№143133; №143134).

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

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження рекомендується надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес медичних навчальних закладів та наукових лабораторій. Рекомендовано також видання інформаційного листа, в якому будуть описані властивості метаболічних коректорів для попередження уражень видільних органів при лікуванні ожиріння.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки дисертаційної роботи та наукових публікаціях програмою Unichesk встановлено, що текст є оригінальним. Рівень оригінальності становить 90,3%. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами. Не було виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності.

ВИСНОВОК

Узагальнюючи вказане, варто відзначити, що дисертаційна робота Блажченка Віталія Вікторовича на тему: «Участь системи гідроген сульфід у механізмах розвитку ренальної дисфункції за експериментального ожиріння»,

є завершеною і самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати наукове завдання, яке полягало у встановленні участі системи гідроген сульфід (H_2S) в механізмах розвитку ренальної дисфункції за експериментального ожиріння і обґрунтуванні шляхів корекції виявлених порушень можливими модуляторами обміну H_2S . За своєю актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених задач, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів є науковою роботою, що виконана на високому науково-методичному рівні. Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають вагоме значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. Вона у повній мірі відповідає вимогам, які зазначені у 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 до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Блажченко Віталій Вікторович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Рецензент

Завідувачка кафедри фармакології

Вінницького національного

медичного університету ім.М.І. Пирогова

доктор медичних наук, професор



[Handwritten signature]

Наталія ВОЛОЩУК

5 грудня 2022 р.