

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, доцента **НАЗАРЧУКА Олександра Адамовича**, доцента ЗВО кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу старшого викладача кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова **Блажченка Віталія Вікторовича** на тему: **«Участь системи гідроген сульфід у механізмах розвитку ренальної дисфункції за експериментального ожиріння»**, подану до захисту у створену для разового захисту спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.059, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова №89 від 28 жовтня 2022 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 ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Ожиріння – непропорційне збільшення жирової тканини, що несприятливо впливає на стан здоров'я, призводячи до підвищення ризику захворювань практично усіх органів і систем, зменшення середньої тривалості життя та його якості. За останні десятиріччя поширеність ожиріння набула характеру епідемії, масштаби якої невинно зростають. Серед з ключових органів-мішеней, які уражаються при ожирінні є нирки.

Ожиріння в нирках індукує складні патобіохімічні механізми, які охоплюють ектопічну акумуляцію жирів, ліпотоксичність, розлади гормональної регуляції метаболізму та порушення синтезу і секреції вазоактивних медіаторів, запалення, мітохондріальна дисфункція та оксидативний стрес, фіброгенез. Тому проблема профілактики та корекції нефропатії ожиріння набуває значної актуальності.

В регуляції функціонального стану нирок важливу роль відіграє гідроген сульфід, продукція якого активно відбувається у нирках за фізіологічних умов. Відомо, що в нирках експресуються усі ензими синтезу, депонування та

утилізації гідроген сульфід, який у фізіологічних концентраціях виявляє протизапальні, протифібротичні, протиапоптичні властивості, впливає на ниркову гемодинаміку, процеси фільтрації та реабсорбції. В умовах ожиріння обмін гідроген сульфід може зазнавати суттєвих змін, проте залишається остаточно не з'ясованим, які саме зміни відбуваються у H_2S -залежних метаболічних шляхах. Також не визначено і напрямки корекції обміну H_2S за умов ожиріння.

Зважаючи на вказане, дисертаційна робота Блажченка Віталія Вікторовича «Участь системи гідроген сульфід в механізмах розвитку ренальної дисфункції за експериментального ожиріння» є своєчасною та актуальною для теоретичної та практичної медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні, що забезпечено якісно проведеним за напрямком дисертаційного дослідження патентно-інформаційним пошуком, чітко визначена мета дослідження та завдання, необхідні для її досягнення. Застосовані методи дослідження необхідні і достатні для виконання поставлених задач, а саме біохімічні (рівень H_2S , активність ензимів обміну H_2S), імуноферментні (рівні цистатину С, IGF-1, $TNF\alpha$), молекулярно-генетичні (рівень експресії генів ензимів шляху транссульфування *CSE*, *CBS*), соматометричні (індекс маси тіла, індекс Лі, індекс ожиріння), морфологічні методи. Відмічено ретельне виконанням статистичної обробки отриманих результатів дослідження у ліцензованих програмах статистичного аналізу. Вищезазначене дозволило автору отримати достовірні результати стосовно конкретних показників в групах дослідження та відмінностей за даними показниками між групами дослідження, які були зафіксовані в первинній документації, детально узагальнені та проаналізовані. Висновок комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова свідчить про відповідність проведених досліджень вітчизняним та міжнародним біоетичним нормам. Основні положення дисертації та висновки, зроблені після ретельного

узагальнення та аналізу отриманих результатів, логічні, відповідають завданням дослідження та отриманим результатам.

За результатами досліджень опубліковано 16 наукових праць: 3 статті у наукових фахових виданнях МОН України (категорія Б), 11 тез – в матеріалах конгресів та конференцій, 2 патенти України. Основні положення роботи викладені та обговорені на 10 науково-практичних конференціях.

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

Поглиблені наукові уявлення про участь системи H_2S за умов аліментарного ожиріння в механізмах ренальної дисфункції, встановлені особливості впливу на обмін H_2S в нирках та асоційовані з ним процеси метаболічних коректорів (кофакторів та метаболітів сірковмісних амінокислот), засвідчено більш ефективне підвищення адаптивного потенціалу нирок в умовах ожиріння за дії цинк сульфату та ліпоєвої кислоти.

Вперше встановлено особливості впливу метаболічних коректорів – цинк сульфату, ліпоєвої кислоти, тіосульфату і таурину на рівень H_2S в нирках за умов дієт-індукованого ожиріння. Показано, що цинк сульфат та ліпоєва кислота найбільш ефективно коригують рівень H_2S в нирках, у той час як тіосульфат і таурин справляють помірний ефект.

В роботі автором вперше проведена комплексна оцінка впливу метаболічних коректорів на обмін H_2S у нирках щурів за умов аліментарного ожиріння. Засвідчено, що усі метаболічні коректори зменшують розлади обміну H_2S в нирках щурів з ожирінням, при цьому цинк сульфат та ліпоєва кислота більш ефективно коригують активність ензимів транссульфування та тіоредоксинредуктази, підвищують ниркову експресію генів *CSE*, *CBS*, натрій тіосульфат більш ефективно підвищує активність тіосульфат(тіол)-сульфуртрансферази та сульфітооксидази, а таурин справляє помірний вплив на продукцію H_2S .

Вперше проведена порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на нирковий рівень медіаторів запалення, ліпогенезу та фіброгенезу (IGF-1, $TNF\alpha$) і доведено, що найбільш суттєвий протизапальний та антифібротичний ефект забезпечували цинк сульфат та ліпоєва кислота. Показано нові дані щодо встановленого помірною коригуючого ефекту тіосульфату та таурину.

Результати досліджень, проведених дисертантом, повністю викладені в опублікованих наукових працях та обговорені на міжнародних конгресах та конференціях.

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

Дисертантом чітко обґрунтована мета дослідження, визначені основні завдання та методи для їх виконання. Результати отримані на достатній кількості спостережень, основні методи дослідження, які використав автор є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням.

Усі результати дослідження піддані належній обробці статистичними методами, ретельному узагальненню та аналізу з використанням посилань на результати вітчизняних та закордонних дослідників і їх аналітичному порівнянні (загалом – 325 використаних джерел наукової літератури, з них 301 – латиницею).

Наукові положення базуються на аналізі цілком достатнього обсягу джерел літератури, включаючи аналіз результатів провідних досліджень за напрямом наукової роботи, опублікованих у провідних фахових виданнях, що включені до авторитетних наукометричних баз. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність. Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми.

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

Поставлене наукове завдання дисертантом вирішено на високому рівні – автором успішно виконані усі 5 визначених основних завдань дослідження та повністю досягнута поставлена мета дослідження.

Дисертант показав високий науковий і методичний рівень виконання дисертаційного дослідження – визначив тему, мету та завдання роботи, виконав патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, статистично обробив результати дослідження, оформив дисертацію. Основні положення роботи та висновки обговорені з науковим керівником – д.мед.н., професором Заїчко Н.В. і сформульовані автором самостійно. Всі етапи дослідження виконані автором особисто або за безпосередньої участі, самостійно проведено моделювання дієт-індукованого ожиріння, виконані усі біохімічні дослідження на базі сертифікованих лабораторій ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Оформлення наукових публікацій, патентів, упроваджень виконано дисертантом особисто. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

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 сульфїду 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 показано, що за умов аліментарного ожиріння серед модуляторів обміну H_2S (кофакторів та метаболітів сірковмісних амінокислот) найбільш виразний

нефропротекторний потенціал демонструють цинк сульфат та ліпоєва кислота, у той час як натрій тіосульфат і таурин справляють помірний нефропротекторний ефект. Експериментально обґрунтовані нові шляхи підвищення адаптивних резервів нирок за умов ожиріння на основі модуляції транссульфуразних та тіосульфатсульфуртрансферазних шляхів обміну H_2S . Практичне значення результатів дослідження підтверджено 2 патентами України на корисні моделі.

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 в можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр біологічного та медичного профілю закладів вищої освіти.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Автор не порушував принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи. За результатами перевірки дисертації на плагіат програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism» не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикавання або фальсифікації даних, встановлено достатній рівень оригінальності (90,3 %). За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальновживаними фразами.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Блажченка Віталія Вікторовича на тему: **«Участь системи гідроген сульфідів в механізмах розвитку ренальної дисфункції за експериментального ожиріння»**, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія», є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково-обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в з'ясуванні участі системи гідроген сульфідів в механізмах розвитку ренальної дисфункції за експериментального ожиріння та обґрунтуванні шляхів корекції виявлених порушень можливими модуляторами обміну H_2S .

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають істотне значення для сучасної науки та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і 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 оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія», а Блажченко Віталій Вікторович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія».

Рецензент

д. мед. н., доцент ЗВО кафедри
мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова

Олександр НАЗАРЧУК