

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента ЗВО кафедри фармакології ВНМУ ім. М. І. Пирогова, доцента **Денисюк Ольги Миколаївни** на дисертаційну роботу старшого викладача кафедри біологічної та загальної хімії Струтинської Олени Борисівни на тему **«Роль гідроген сульфїду в механізмах нефропротекторної дії метформїну за експериментального цукрового діабету»**, представлену до захисту у разову раду ДФ 05.600.076, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 108 від 30 червня 2023 р. на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 9 від 29 червня 2023 р. 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. Ступінь актуальності обраної теми

На сьогоднішній день лікування та профілактика цукрового діабету є однією з найактуальніших медичних проблем, оскільки часто він стає причиною погіршення якості життя, інвалідизації та смерті. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 422 мільйона людей у всьому світі хворіють на цукровий діабет. Одним з найпоширеніших та прогностично несприятливих ускладнень цукрового діабету є діабетична нефропатія та хронічна ниркова недостатність. За даними Міжнародної діабетичної федерації, кожен третій хворий на ЦД першого типу та кожен четвертий хворий на ЦД другого типу помирає від термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Вважалось, що ураження нирок з'являються приблизно через 10 років від початку захворювання. Проте сучасні дослідження підтверджують розвиток ниркової недостатності уже на перших роках захворювання. Тому оптимізація шляхів лікування та

профілактики діабетичної хвороби нирок є надважливими питаннями сучасної медицини.

Останнім часом все більше уваги приділяється ролі системи гідроген сульфїду в корекції ниркової патології. Відомо, що він відіграє життєво важливу роль у регуляції основних фізіологічних процесів в нирках. При виникненні ниркової патології його експресія порушується. Тому використання засобів, що стимулюють його утворення в організмі, може стати основою ефективної фармакотерапії хронічної хвороби нирок, в тому числі викликаной цукровим діабетом. Саме вирішенню цього актуального питання присвячене дисертаційне дослідження Струтинської Олени Борисівни на тему «Роль гідроген сульфїду в механізмах нефропротекторної дії метформіну за експериментального цукрового діабету».

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні. Дисертантом проведено ґрунтовний інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел стосовно зазначеної проблеми. Це дозволило чітко і коректно сформулювати мету дослідження: оцінити роль H_2S в молекулярних механізмах нефропротекторної дії метформіну за експериментального цукрового діабету, та патогенетично обґрунтувати нові підходи до корекції діабетичної нефропатії. Для реалізації цієї мети було сформульовано 4 завдання, для вирішення яких використано біохімічні (рівень глюкози, H_2S , малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів, креатиніну, натрію, калію, білку, активності тіоредоксинредуктази, цистатіонін- γ -ліази, цистатіонін- β -синтази та цистеїнамінотрансферази / 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази, швидкість утилізації H_2S), імуноферментні (рівні галектину-3, каспази-3, IL-1 β , альдостерону), електрофізіологічні (чутливість ниркових артерій до вазодилатуючої дії H_2S) та морфологічні методи дослідження. Отримані результати зафіксовані в

первинній документації та опрацьовані з використанням методів математичного статистичного аналізу. Наукові положення та висновки дисертаційної роботи сформульовані після ретельного узагальнення та аналізу отриманих даних, є логічними та відповідають завданням дослідження.

Отримані результати повністю викладені в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях МОН України (категорія Б), 1 стаття у фаховому періодичному іноземному виданні (Австрія), 2 патенти України та 9 тез в матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій, що свідчить про апробацію матеріалів дисертації в повній мірі.

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

В дисертаційній роботі представлено результати оригінальних досліджень, які поглиблюють існуючі уявлення стосовно молекулярних механізмів нефропротекторної дії метформіну та ролі H_2S -сигнальної системи нирок в її реалізації за умов експериментального цукрового діабету. Вперше встановлено, що метформін коригує викликані цукровим діабетом порушення метаболізму H_2S в нирках та відновлює чутливість ниркових артерій до вазодилатуючої дії гідроген сульфід. Також показано, що метформін сприяє покращенню функціонування гломерулярного та тубулярного апаратів нирок, виявляє депримує вплив на активність ренін-ангіотензинової системи, а також антиоксидантну, антифіброгенну, протизапальну та антиапоптотичну активність, що обумовлено його впливом на систему гідроген сульфід в нирках.

Крім цього авторкою доведено, що за умов експериментального цукрового діабету одночасне застосування метформіну та одного з модуляторів обміну гідроген сульфід – донора $NaHS$ або інгібітора

пропаргілгліцину – відповідно збільшувало або зменшувало нефропротекторний потенціал лікарського засобу та його здатність коригувати глікемію.

В роботі вирішено всі поставлені завдання, проведений всебічний аналіз отриманих експериментальних даних, на основі якого сформульовані повні і науково обґрунтовані висновки. По кожному із поставлених завдань опубліковані статті та тези, в яких викладені основні положення, отримані результати та висновки дисертаційної роботи.

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

Дисертаційне дослідження здійснене відповідно до планів наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та є фрагментом двох планових НДР кафедри біологічної та загальної хімії: «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.), дисертантка є співвиконавцем вказаних тем.

Дисертаційне дослідження проведене згідно коректно побудованого експериментального дизайну з використанням адекватного поставленим завданням методологічного комплексу, що відповідає загальним принципам наукових досліджень. Отримані результати, положення та висновки ґрунтуються на достатній кількості експериментального матеріалу і логічно впливають з поставлених завдань дослідження. Експериментальне дослідження проведено відповідно до біоетичних принципів досліджень для хребетних тварин, про що свідчить висновок комісії з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова, експериментальні групи сформовані коректно, що

дозволило провести їх статистичне порівняння з використанням загальноприйнятих методів для цього типу досліджень. Отже, отримані результати, наукові положення та висновки є значущими і науково обґрунтованими.

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

Дисертантка продемонструвала відмінний рівень виконання поставленого наукового завдання та досконало оволоділа методологією наукової роботи. Для кожного завдання підібрані оптимальні підходи і проведено експерименти, які дозволили отримати максимальну кількість даних. Авторка самостійно вивчила та проаналізувала сучасний науково-інформаційний контент з обраної тематики, сформулювала мету та задачі дослідження, розробила дизайн дослідження, моделювала цукровий діабет та проводила його корекцію, застосувала широкий спектр високоінформативних методів дослідження (біохімічні, імуноферментні, електрофізіологічні, морфологічні) та статистичної обробки даних. Дисертаційна робота написана на високому науковому рівні і демонструє отримання кваліфікації, необхідної для сучасного дослідника.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Дослідження є важливим для теоретичної і практичної медицини. Представлені дані поглиблюють сучасні уявлення про механізми ураження нирок при цукровому діабеті через розуміння ролі системи гідроген сульфід у цьому процесі, а також демонструють шляхи підвищення ефективності антидіабетичної терапії метформіном через модуляцію обміну гідроген сульфідом.

Результати дослідження використовуються в науковій роботі та навчальному процесі кафедр біологічної та загальної хімії, фармакології

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри біоорганічної та біологічної хімії Полтавського державного медичного університету, кафедри медичної біології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри клінічної медицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т.Г. Шевченка. Також практичне значення роботи підтверджується двома патентами.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати дисертаційної роботи рекомендується надалі впроваджувати до використання у науковий та навчальний процес кафедр медико-біологічного профілю закладів вищої освіти України та в роботу науково-дослідних лабораторій.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки дисертації на плагіат програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система Strike Plagiarism» плагіату, самоплагіату та фальсифікації даних не виявлено, рівень оригінальності становить 85 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено наявність окремих співпадінь з власними публікаціями та посиланнями на літературу. Отже, при виконанні дисертаційного дослідження та написанні роботи порушень принципів академічної доброчесності не було.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Струтинської Олени Борисівни на тему «Роль гідроген сульфідів в механізмах нефропротекторної дії метформіну за експериментального цукрового діабету», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія», є завершеною

самостійною науковою працею, містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати поставлені завдання, які полягали у визначенні ролі гідроген сульфїду в молекулярних механїзмах нефропротекторної дії метформїну в умовах експериментального цукрового діабету та патогенетичному обґрунтуванні нових підходів до корекції діабетичної нефропатії. За своєю актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених задач, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам постанови КМУ «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», № 44 від 12 січня 2022 р., 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 ступеня доктора філософії, а її авторка Струтинська Олена Борисівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Рецензент

к. мед. н., доцент ЗВО

кафедри фармакології

Вінницького національного

медичного університету

ім. М. І. Пирогова

Ольга ДЕНИСЮК