

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора ЗВО, завідувача кафедри біохімії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка **САВЧУКА Олексія Миколайовича** на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії, старшого викладача кафедри біологічної та загальної хімії Струтинської Олени Борисівни на тему: **«Роль гідроген сульфїду в механїзмах 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 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 9 від 29 червня 2023 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. Ступінь актуальності обраної теми.

Цукровий діабет належить до найбільш поширених хвороб цивілізації і становить поки що невирішену медико-соціальну проблему. До найбільш частих, важких та інвалідизуючих ускладнень цукрового діабету 1 та 2 типу належить діабетична хвороба нирок. Патохімічні механізми формування ренальної дисфункції за цукрового діабету базуються на активації вільно-радикальних процесів, глікозилюванні протеїнів, розладах енегозабезпечуючих процесів, активації синтезу прозапальних та профіброгенних медіаторів, дисбалансі в системі вазодилітаторів та вазоконстрикторів. Хоча на сьогодні вже багато відомо про механізми розвитку діабетичної нефропатії, але питання досі залишається відкритим, що значно стримує розробку ефективних засобів профілактики та лікування уражень нирок за цукрового діабету.

В останні десятиріччя активно досліджується роль нового газотрансмітера гідроген сульфїду (H_2S) в патогенезі цукрового діабету (як 1-

го, так і 2-го типу) та його ускладнень. Виявилось, що участь системи H_2S у розвитку цукрового діабету та діабетичної нефропатії є неоднозначною, що вимагає подальших спеціалізованих досліджень.

Отже, тема та мета представленої дисертаційної роботи Струтинської Олени Борисівни беззаперечно є актуальними. Для реалізації обраної мети автором було сформульовано та вирішено 4 наукових завдань, які відповідають темі та меті дисертаційного дослідження.

2. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні. Дослідження базувалось на вивченні комплексу біохімічних та імуноферментних параметрів в сироватці крові та нирках, електрофізіологічних дослідженнях скоротливості ниркових артерій, гістологічному дослідженні структури нирок у 125 щурів із стрептозоточин-індукованих діабетом за дії антидіабетичного засобу метформіну та в умовах модуляції обміну гідроген сульфіді. Кількість досліджень у серіях експериментів є достатньою для обґрунтування результатів і підтвердження їх статистичної значущості, що дало автору можливість вирішити поставлені наукові задачі. Методи, застосовані в роботі, сучасні, адекватні, валідовані, відповідають меті та завданням, результати викладені логічно та послідовно.

Автором проведений ретельний аналіз сучасного наукового інформаційного контенту за напрямом дослідження (з акцентом на англійське джерело за останні 5 років). Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол №8 від 25.10.2018 та протокол №4 від 18.05.2023) засвідчено, що проведені дослідження відповідають міжнародним морально-етичним та правовим нормам. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням програми «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890) за

допомогою відомих методів параметричного та непараметричного варіаційного аналізу, які дозволяють засвідчити статистичну значущість одержаних результатів.

Автором детально та аргументовано проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження із покликаннями на сучасні наукові праці за даним напрямом. Наукові положення і висновки дисертації базуються на достатньому експериментальному матеріалі, відповідають меті та завданням роботи. випливають з отриманих результатів досліджень,

Наукова новизна дисертаційного дослідження та одержаних результатів полягає у тому, що автором доповнено наукові дані про роль системи H_2S в патогенезі ушкодження нирок за експериментального цукрового діабету. Дисертантом показано, що за стрептозотоцин-індукованого діабету в нирках зменшується активність ферментативного синтезу H_2S , зростає швидкість його окисної деградації, формується дефіцит H_2S , а також зменшується чутливість ниркових артерій до вазодилатуючої дії H_2S .

У дисертаційному дослідженні вперше встановлені нові механізми цитопротекторної дії метформіну, які реалізуються через систему H_2S . Показано, що використання модуляторів обміну H_2S за цукрового діабету мало різновекторний вплив на нефропротекторні властивості метформіну. Встановлено, що при застосуванні метформіну у поєднанні з $NaHS$ забезпечується більш ефективна корекція порушень обміну H_2S в нирках, посилюються антиоксидантний, антифіброгенний, антиапоптоичний та вазопротекторний ефекти.

Дисертаційна робота є фрагментом 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.). Автор є співвиконавцем вказаних тем.

Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження повністю висвітлені в друкованих працях відповідно до існуючих вимог. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць: 5 статей у наукових фахових виданнях МОН України (категорія Б), 1 стаття у фаховому періодичному іноземному виданні (Австрія), 2 патенти України на корисну модель та 9 тез в матеріалах конгресів та конференцій.

3. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження Струтинської Олени Борисівни мають вагомое теоретичне та практичне значення і безумовно будуть корисними для здобувачів вищої освіти за спеціальностями біологія та медицина, а також широкого кола науковців та фахівців-практиків, які працюють за напрямками медичної біохімії, лабораторної діагностики, патофізіології, фармакології, експериментальної та клінічної діабетології. Теоретичне значення роботи полягає у тому, що автором поглиблені уявлення про роль H_2S -сигналінгу в механізмах розвитку діабет-асоційованого ушкодження нирок та нефропротекції, встановлені нові біохімічні предиктори ренальної дисфункції за умов стрептозтоцин-індукованого діабету, а також з'ясована ефективність антидіабетичного засобу метформіну за умов введення донору H_2S .

Практичне значення дослідження полягає у тому, що отримані автором результати є експериментальним обґрунтуванням нових підходів до цитопротекції в умовах хронічної гіперглікемії, а саме засвідчує доцільність корекції рівня H_2S в нирках на тлі антидіабетичної фармакотерапії з метою профілактики ренальної дисфункції.

4. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація викладена українською мовою на 176 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, огляду

літератури, розділу, що характеризує матеріали та методи дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів, висновків, списку цитованої літератури, що включає 225 найменувань (з яких 203 латиницею), додатків. Дисертація ілюстрована 38 рисунками та 21 таблицею.

Робота написана у науковому стилі, грамотною літературною мовою, чітко структурована, ілюстративний матеріал є інформативним і відображає основні результати дослідження.

Анотація написана відповідно до існуючих вимог, чітко та послідовно відображає основні результати наукового дослідження, їх наукову новизну та практичну цінність. Поряд з цим анотація включає список публікацій за темою дисертації.

У вступі, який написаний згідно існуючих вимог, відображено сучасний стан наукової проблеми з акцентом на невирішені питання; наведено зв'язок з темами планових НДР; обґрунтовано мету та завдання дослідження; описано індивідуальний внесок автора, наукову новизну та практичне значення роботи; наведено інформацію щодо оприлюднень результатів роботи на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях та конгресах.

В розділі 1 (огляд літератури) наведений детальний аналіз сучасної наукової літератури з проблеми, зокрема описані біохімічні механізми ушкодження нирок за цукрового діабету, особливості обміну та фізіологічна роль гідроген сульфїду в нирках, роль системи H_2S в патогенезі діабетичного ураження нирок та нефропротекції, значення метформїну в профілактиці та лікуванні діабетичної хвороби нирок. Автором висвітлені невирішені та дискутабельні питання з проблеми.

В розділі 2 детально описані матеріали, моделі та методи дослідження, засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам. Наведено детальний опис моделі стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету у щурів, обґрунтовані дози та терміни введення речовин, детально описані біохімічні, імуноферментні та електрофізіологічні методики, а також методи цифрової обробки матеріалу. Застосовані автором методичні

підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти визначеної мети.

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

Розділ 3 «Стан системи H_2S в нирках та рівень глікемії на тлі застосування метформіну та його комбінації з модуляторами обміну H_2S за експериментального цукрового діабету» включає результати дослідження показників вуглеводного обміну, рівня H_2S в нирках, активності H_2S -синтезуючих ензимів, швидкості утилізації H_2S в нирках, чутливості ниркових артерій до вазодилатуючої дії H_2S за стрептозотоцин-індукованого діабету, а також на тлі застосування антидіабетогенного засобу метформіну та його комбінації з модуляторами обміну H_2S . Розділ викладений на 24 сторінках, ілюстрований 10 рисунками та 8 таблицями, які відображають статистичну значущість одержаних результатів.

В розділі 4 «Біохімічні параметри стану нирок щурів на тлі застосування метформіну та його комбінації з модуляторами обміну H_2S за експериментального цукрового діабету» автором досліджено вплив модуляторів обміну H_2S на нефропротекторні властивості метформіну за цукрового діабету, а саме на біохімічні показники запалення, апоптозу, фіброзу, оксидативного стресу в нирках, маркери клубочкової фільтрації та реабсорбції, показники іонорегуляторної функції нирок. Даний розділ роботи викладений на 21 сторінці, містить 9 таблиць та 6 рисунків, які ілюструють вирішення поставлених автором наукових завдань і засвідчують статистичну значущість одержаних результатів.

У розділі 5 «Гістологічна структура нирок щурів на тлі застосування метформіну та його комбінації з модуляторами обміну H_2S за експериментального цукрового діабету» дисертантом наведені дані щодо

структурних змін в кірковому та мозковому шарі нирок за цукрового діабету та його корекції, а також морфологічно обґрунтовано доцільність використання метформіну у комбінації з донором H_2S . Розділ викладений на 17 сторінках та добре ілюстрований 13 рисунками.

У шостому розділі наведено підсумок результатів дослідження, які автор зіставляє з сучасною науковою інформацією з проблеми, детально обговорює виявлені закономірності, акцентує увагу на дискусійних питаннях і логічно підводить до висновків. Наприкінці розділу автор наводить схему, яка відображає роль системи H_2S в механізмах нефропротекторної дії метформіну за цукрового діабету.

Висновки, які представлені у дисертації, зроблені на основі фактичного матеріалу з урахуванням значимості отриманих результатів, і підтверджують досягнення поставленої мети.

5. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації доцільно використовувати в освітньому та науковому процесі при підготовці здобувачів вищої освіти за напрямками біологія та медицина, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій для оцінки нових механізмів нефропротекторної дії лікарських засобів, які реалізуються через систему H_2S . Результати дисертаційної роботи Струтинської Олени Борисівни впроваджені в науковий і навчальний процес 4-х вітчизняних закладів вищої освіти, що підтверджується відповідними актами у додатках до дисертації.

6. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зауважень принципового характеру до змісту та оформлення дисертації немає. Робота написана українською мовою з дотриманням принципів наукового стилю. Проте, у тексті зустрічаються поодинокі стилістичні та

граматичні помилки, друкарські описки. В розділі аналізу та узагальнення результатів дослідження недоцільно повторювати детальний опис методики моделювання цукрового діабету та застосування коректорів. Вважаю, що висновки є перевантаженими, і для кращого сприйняття їх слід розділити.

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

1. Вами показано, що за експериментального цукрового діабету реєструється вірогідне зниження вмісту гідроген сульфід у нирках. Як Ви можете пояснити причини формування дефіциту H_2S у нирках за даних умов?

2. За результатами Ваших досліджень встановлено, що донори гідроген сульфід посилюють протизапальну дію метформіну в нирках. Які біохімічні механізми можуть лежати в основі цього?

7. Дані про відсутність порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Струтинської Олени Борисівни встановлено, що при комп'ютерній експертизі електронного примірника дисертації та наявних за її темою публікацій академічного плагіату не виявлено. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним (середня частка авторського тексту 85 %), всі цитати коректно позначені та відображені у списку літератури, текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело. Робота визнається самостійною і може бути допущена до захисту.

8. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

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

кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові положення і нові науково-обґрунтовані результати, що мають істотне значення для сучасної біології та медицини і в сукупності розв'язують актуальне науково-практичне завдання - експериментальне обґрунтування нових підходів до фармакокорекції діабетичної нефропатії на основі дослідження ролі гідроген сульфїду в молекулярних механізмах нефропротекторної дії метформїну.

Вважаю, що за актуальністю, методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, їх теоретичною та практичною значимістю для біології та медицини, вагомістю опублікованих за матеріалами дисертації наукових праць та оформленням дисертація Струтинська Олена Борисівна повністю відповідає існуючим вимогам КМУ «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. та наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри біохімії

Навчально-наукового центру

«Інститут біології та медицини»

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка,

доктор біологічних наук, професор

Олексій САВЧУК