

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,  
професора **Мельника Андрія Володимировича**

на дисертаційну роботу Павловського Ярослава Ігоровича

„Вікові властивості гідроген сульфідної модуляції резистентності слизової оболонки шлунку”, яку подано на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.010 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

### 1. СТУПІНЬ АКТУАЛЬНОСТІ ОБРАНОЇ ТЕМИ

Проблема вікової детермінації функцій є надзвичайно актуальною, адже закладена в геномі програма визначає перебудову фізіологічних функцій та біохімічних процесів на кожному етапі онтогенезу. Вікові чинники відіграють суттєву роль у поширеності та виразності захворювань, формуванні відповіді на дію лікарських засобів, а також у проявах небажаної дії ліків.

Вік є одним із чинників, який визначає резистентність слизової оболонки шлунку (СОШ) до дії ульцерогенних чинників. В процесі старіння організму збільшується чутливість слизової оболонки до пошкодження, що асоціюється з розвитком дисбалансу між факторами захисту та агресії. Поряд з цим з віком зростає поширеність коморбідних станів, збільшується частота прийому та виразність побічних ефектів деяких лікарських препаратів (особливо нестероїдних протизапальних засобів, які є найбільш широко вживаною групою ліків), що також відіграє важливу роль в порушенні опірності шлунку до пошкоджень. Однак біохімічні та фізіологічні механізми зменшення резистентності СОШ в процесі старіння все ще потребують подальших досліджень.

Останнім часом увагу науковців привертає важлива біологічно активна молекула – гідроген сульфід  $H_2S$ , яка виявляє властивості цитопротектора,

антиоксиданта, вазодилататора, антиапоптичного та протизапального фактору. Існують роботи, в яких показано, що застосування донорів  $H_2S$  справляє потужний захисний потенціал щодо шлунку за різних гастропатій, однак механізми їх впливу до кінця не вивчені. Невідомо також особливості гастропротективної дії донорів  $H_2S$  у тварин різного віку.

Виходячи з вищевказаного, тема дисертаційного дослідження Павловського Ярослава Ігоровича є актуальною і беззаперечно має наукову та практичну спрямованість. Метою роботи автора було вивчити вікові властивості гідроген сульфідної модуляції резистентності слизової оболонки шлунку до дії пошкоджень різного генезу. Автором було окреслено п'ять наукових завдань, які в логічному порядку розкривають концепцію дослідження і забезпечують досягнення мети.

## 2. ОБҐРУНТОВАНІСТЬ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ, ЇХ НОВИЗНА, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ.

Дослідження виконано на високому науковому рівні. Під час його здійснення отримано науково обґрунтовані теоретично нові результати, які присвячені вивченню вікових властивостей гідроген сульфідної модуляції резистентності слизової оболонки шлунку (СОШ) до дії пошкоджень різного генезу. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нормальної фізіології ЛНМУ імені Данила Галицького «Дослідження ролі системних та паракринних регуляторних механізмів у забезпеченні гомеостазування функціонально-метаболических параметрів організму за умов адаптації до дії екстремальних чинників різної природи» (№ державної реєстрації 0116U004510, 2016-2020 рр.).

Матеріал дисертації отримано в достатній кількості досліджень і на високому методичному рівні з використанням сучасних методик, комплексне

використання яких відповідає поставленим завданням і забезпечує достовірність отриманих результатів.

Характеризуючи наукову новизну проведеного дослідження слід відзначити, що автором вперше були встановлені вікові особливості вмісту маркеру ендотеліальної дисфункції VCAM та прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  в сироватці крові за умов експериментального ураження шлунку аспірином, гострого стресу і на тлі модуляції обміну H<sub>2</sub>S. Поряд з цим автором вперше досліджено вплив гідроген сульфідної модуляції на резистентність слизової оболонки шлунку (за морфологічними показниками, активністю H<sub>2</sub>S-синтезуючих ензимів, біохімічними маркерами оксидативного стресу) у тварин різного віку з експериментальною гіперглікемією, стресом та аспіриновою гастропатією.

Матеріали дисертації Павловського Ярослава Ігоровича достатньо повно відображені у 16 наукових публікаціях, з них 5 статей у наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті у фахових виданнях, які входять до баз Scopus і Web of Science, в тому числі одна стаття у закордонному науковому виданні, віднесеному до першого квартилю (Q1) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank, 8 тез – у матеріалах міжнародних та всеукраїнських наукових конференцій, 2 роботи – у монографії та навчальному посібнику.

### 3. ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження Павловського Ярослава Ігоровича полягає у поглибленні уявлень про механізми формування вікових змін резистентності СОШ за пошкоджень різного генезу (аспіринова гастропатія, гіперглікемія, стрес) та модуляції обміну H<sub>2</sub>S на основі досліджень вмісту VCAM, IL-1 $\beta$  в сироватці крові, активності H<sub>2</sub>S-синтезуючих

ензимів у СОШ, інтенсивності процесів пероксидації, морфологічного стану СОШ.

Практичне значення даного дослідження полягає у експериментальному обґрунтуванні можливості використання донорів гідроген сульфід (NaHS та H<sub>2</sub>S-спорідненого аспірину) з метою фармакотерапії гастропатій, спричинених нестероїдними протизапальними засобами або дією інших ульцерогенних факторів, на основі встановлення ролі H<sub>2</sub>S в механізмах гастроцитопротекції,

#### 4. ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ.

Дисертаційна робота викладена на 171 сторінці машинописного тексту (основний текст – 109 сторінок), ілюстрована 7 таблицями та 34 рисунками. Список літератури містить 243 бібліографічних посилань (з них 231 - латиницею). Дисертація має традиційну будову і оформлена відповідно до державних стандартів (Наказ МОН України від 12.01.2017 №40), складається зі вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, списку літературних джерел, 3 додатків, анотації.

В анотації у стислій формі наведені основні результати дослідження із акцентом на наукову новизну та практичне значення роботи. Анотація подана державною та англійською мовами, містить список публікацій за темою дослідження і за змістом відповідає дисертації.

У вступі дисертант висвітлює актуальність проблеми, чітко формулює мету та завдання дослідження, відзначає зв'язок з плановими науково-дослідними роботами установи, особистий внесок у виконання роботи, наводить інформацію про апробацію результатів дослідження, кількість публікації та структуру дисертації.

В розділі 1 «Сучасні аспекти вікових змін гастроцитопротекції за дії гідроген сульфід (Огляд літератури)» проаналізовані сучасні погляди на вікові зміни бар'єрної та захисної функцій слизової оболонки шлунку, описана

інформація про систему гідроген сульфїду, її біологічну роль та вплив на адаптаційно-компенсаторні механізми слизової оболонки шлунку. Поряд з цим обґрунтовано можливості використання модуляції обміну гідроген сульфїду з метою гастропротекції. В цьому розділі висвітлені актуальні питання сьогодення, які потребують подальшого вивчення. Опрацьовано достатню кількість джерел вітчизняної та зарубіжної літератури.

В розділі 2 «*Матеріали та методи дослідження*» детально представлена характеристика експериментальних тварин, розподіл їх за серіями експериментів. Досить чітко та лаконічно описані використані в роботі експериментальні моделі, біохімічні, імуноферментні та морфологічні методи дослідження. Застосовані методи є сучасними, відповідають поставленим завданням і забезпечують досягнення встановленої мети. Проведені дослідження відповідають етичним і морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України від 01.11.2000 р, нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи (1997 р.) та Хельсінкської декларації Всесвітньої Медичної асоціації (1996 р.), міжнародних настанов ARRIVE, національного законодавства у цій галузі і директивами Європейського Союзу (EU Directive 2010/63 EU), та дозволів комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протоколів № 6 від 29 березня 2017 р. та № 6 від 28 вересня 2020 року).

Розділ 3 присвячений дослідженню вікових особливостей вмісту VCAM, IL-1 $\beta$ , стану слизової оболонки шлунку щурів за модифікації активності циклооксигенази та стресу. За результатами цього розділу встановлено, що чутливість епітеліального бар'єру шлунку старих щурів до ульцерогенних чинників була вищою, ніж у дорослих щурів, що характеризувалось більш виразним пошкодженням епітеліальних клітин. Поряд з цим у старих тварин реєструвались більш масштабні порушення секреції VCAM та IL-1 $\beta$ . Застосування H<sub>2</sub>S-спорідненого аспірину вірогідно зменшувала гастротоксичність класичного аспірину, доказом чого було зниження вмісту в сироватці крові VCAM на 54% ( $p < 0,05$ ) та IL-1 $\beta$  на 27% ( $p < 0,05$ ) у старих щурів, що свідчить про посилення резистентності СОШ до пошкодження.

Розділ добре структурований, містить достатню кількість рисунків з цифровими даними, завершується детальним резюме та посиланнями на публікації автора.

Розділ 4 присвячений вивченню вікових відмінностей резистентності шлунку за умов гіперглікемії, індукції стресу, застосування аспірину та гідроген сульфід-спорідненого аспірину. З'ясовано, що застосування донорів  $H_2S$  за умов тривалого 28-денного споживання надмірної кількості фруктози та індукції аспіринової гастропатії у дорослих та старих щурів зменшує індекс гістологічного ураження шлунку, що асоціюється зі зменшенням ознак оксидативного стресу та збільшенням ензиматичного утворення  $H_2S$ .

Розділ за структурою подібний до розділу 3, логічно викладений, добре ілюстрований, завершується детальним резюме та посиланням на публікації автора.

У розділі «*Аналіз та узагальнення результатів досліджень*» вичерпно проаналізовані отримані результати та обговорені на сучасному науковому рівні із посиланням на достатню кількість вітчизняних та закордонних досліджень. Досить імпонує той факт, що у розділі наведені узагальнюючі схеми, які значно полегшують сприйняття викладеного матеріалу.

Шість висновків логічно і закономірно впливають зі змісту дисертації, відповідають меті та задачам дослідження, мають теоретичне та практичне значення. У списку цитованої літератури превалюють посилання на сучасні наукові дані за напрямом роботи, наведені публікації автора за темою дисертації. У додатках міститься список публікацій дисертанта (із зазначенням індивідуального внеску), перелік та форми оприлюднень результатів, акти впровадження результатів дослідження (загалом 6).

Таким чином, представлена дисертація Павловського Ярослава Ігоровича побудована за класичною схемою, зміст та основні складові дисертації відповідають існуючим вимогам на здобуття ступеня доктора філософії, результати наведено та обговорено грамотно та аргументовано. В цілому дисертація є завершеною науковою працею.

## 5. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ.

Результати дисертаційної роботи Павловського Ярослава Ігоровича, що представлені у рукописі дисертації та наукових публікаціях можуть бути рекомендовані до використання в науково-дослідну роботу та навчальний процес профільних кафедр нормальної фізіології вищих медичних навчальних закладів України.

## 6. ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА.

При рецензуванні дисертації Павловського Ярослава Ігоровича виявлені поодинокі орфографічні, граматичні та стилістичні помилки, які не зменшують цінність дисертаційного дослідження.

Після ознайомлення з дисертацією виникло декілька запитань:

1. Відомо, що активність більшості ферментативних реакцій в живих організмах регулюється за принципом зворотного зв'язку. Як Ви можете пояснити виявлене Вами зростання активності ферментів продуцентів  $H_2S$  (наприклад, цистатіонін- $\gamma$ -ліази) на тлі використання донорів  $H_2S$ ?
2. Вами показано, що використання дієти з високим вмістом фруктози у дорослих та, особливо, старих щурів супроводжується зниженням активності основного ферменту синтезу  $H_2S$  в шлунку – цистатіонін- $\gamma$ -ліази. Як Ви вважаєте, які молекулярні механізми можуть лежати в основі депримуючого впливу такої дієти на продукцію  $H_2S$  в шлунку?
3. Відомо, що цілісність слизової оболонки шлунку підтримується за рахунок захисних механізмів, які умовно можна поділити на три види: передепітеліальні, епітеліальні та постепітеліальні. У Вашій роботі

показано здатність донорів  $H_2S$  посилювати резистентність СОШ до різноманітних проульцерогенних чинників. Як Ви вважаєте через які з цих механізмів реалізується його дія?

## 7. ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ.

Рукопис дисертаційної роботи Павловського Ярослава Ігоровича перевірено на плагіат програмними засобами Plagiarism detector v.2.0.50727 та Advego plagiatus v.1.3.3.2. Рівень оригінальності тексту є вищим 97%. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено наявність окремих співпадінь з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на бібліографічні джерела інформації, загальноживаними словосполученнями.

Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій автора не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності, а саме академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації результатів дослідження. Таким чином, дисертаційна робота Павловського Ярослава Ігоровича визначається самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної доброчесності.

## 8. ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ.

На підставі проведеного аналізу дисертаційної роботи Павловського Ярослава Ігоровича на тему «Вікові властивості гідроген сульфідної модуляції резистентності слизової оболонки шлунку», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», вважаю, що робота є завершеним науковим дослідженням в результаті якого отримані принципово нові дані і вирішено актуальне та сучасне наукове завдання стосовно вивчення вікових властивостей



гідроген сульфідної модуляції резистентності слизової оболонки шлунку (СОШ) до дії пошкоджень різного генезу.

Виходячи з актуальності теми, обсягу та рівня проведених досліджень, наукової новизни, теоретичної та практичної цінності отриманих результатів, аргументованості та об'єктивності висновків, практичних рекомендацій, особистого внеску здобувача, дисертаційна робота Павловського Ярослава Ігоровича на тему «Вікові властивості гідроген сульфідної модуляції резистентності слизової оболонки шлунку» повністю відповідає вимогам п.10, 11 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167 та Вимогам до оформлення дисертацій, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор, Павловський Ярослав Ігорович, заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

професор кафедри біологічної та загальної хімії

Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



А.В. Мельник

Підпис Мельника АВ  
завіряю  
ст-мелл відділу кадрів  
Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М. І. Пирогова  
"\_\_\_" \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.