

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора, член-кореспондента НАН України

Сагача Вадима Федоровича

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

Актуальність теми дисертаційної роботи. Серед ключових чинників фізіологічних основ старіння вагоме місце належить гідроген сульфідним сигнальним шляхам, які залучені у індукцію запалення, біосинтез простаноїдів і лейкотрієнів, цитокінову секрецію, експресію молекул адгезії, регулювання редокс системи та модуляцію апоптозу. Згідно сучасних поглядів особлива увага під час старіння надається стану ендотелію судин, що є основою для формування численних гастроентерологічних порушень і хвороб.

Резистентність слизової оболонки травної системи проявляється потужною стійкістю до пошкоджень, спричинених ендогенними та екзогенними чинниками, які змінюють природні захисні функції і створюють передумови для підвищеної чутливості до впливу проульцерогенних факторів. У зв'язку з світовою тенденцією до збільшення тривалості життя, часті коморбідні стани серед осіб похилого і старечого віку та поширену побічну дію терапії основного захворювання, актуальним завданням сучасної медицини є дослідження біорегуляторного впливу гідроген сульфїду на резистентність слизової оболонки шлунку (СОШ). У генезі гастроентерологічних захворювань лежить комплексна взаємодія епігенетичних та генетичних факторів, а також побічна дія медикаментів. Одним із вагомих епігенетичних цитолітичних чинників є гіперкалорійне високовуглеводне харчування з надмірним вмістом

фруктози, що призводить до окислювального стресу, який, у свою чергу, є одним з чинників прискореного старіння. Потужний протизапальний вплив нестероїдних протизапальних препаратів (NSAIDs), які широко призначаються пацієнтам старшого віку, часто супроводжується цитоагресивною дією на СОШ, що сприяє появі життєво небезпечних ускладнень, таких як кровотеча, перфорація та інші. Вивчення і застосування новітніх гібридних похідних NSAIDs, які володіють потужною протизапальною дією і набутими вазотропними та антиагрегантними властивостями за рахунок збільшення синтезу гідроген сульфїду (H_2S) вказує на відсутність цитоагресивного впливу на епітеліальний бар'єр травної системи. Саме тому, корекція вікових змін чутливості СОШ, до дії пошкоджувальних чинників, фізіологічно обґрунтованими засобами, що володіють потужною цитопротекторною, вазотропною, антирадикальною дією і спричинюють збільшення резистентності шлунку до дії проульцерогенних факторів різного генезу, є актуальним питанням сучасної медицини.

На сьогоднішній день увага науковців сфокусована на практичному застосуванні здобутків фундаментальних наук про біорегуляторну дію H_2S на молекулярні механізми, які забезпечують цілісність епітеліального бар'єру та його регенерацію. За даними літератури H_2S бере участь у регуляції судинного тону, трофіки тканин, нейромодуляції, контролі перебігу запальних реакцій, цитокінової секреції і редокс системи, що визначає енергетично-метаболічні процеси. H_2S , як газомедіатор, біодоступність якого залежить від каталітичної активності ензимів цитозолю та мітохондрій: цистатіонін- β -синтаза (CBS, КФ 4.2.1.22), цистатіонін- γ -ліаза (CSE, КФ 4.4.1.1), сульфїт оксидаза (SO, КФ 1.8.3.1) і тіосульфат-сульфуртрансфераза (TST, КФ 2.8.1.1), та неензимних шляхів, є важливим регулятором редокс стану, забезпечення клітинного і субклітинного гомеостазу, виконує численні функції. Проте властивості гідроген сульфїдної модуляції на резистентність епітеліального бар'єру шлунку шляхом застосування сполук, що є донорами біосинтезу H_2S – NaHS і H_2S -

спорідненого аспірину, за умов надмірного вживання фруктози у віковому аспекті, є не досліджені.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

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.). Дисертаційна робота пройшла біоетичні експертизи (протоколи № 6 від 29.03.2017 року та № 6 від 28.09.2020 року).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дослідження виконані на сучасному рівні, за їх допомогою були отримані адекватні і достовірні результати роботи. У 6 пунктах висновків та 16 публікаціях відображені основні результати досліджень. Робота достатньо ілюстрована таблицями і рисунками. Наукові положення, висновки, що сформульовані у дисертації, є обґрунтованими і достовірними – базуються на достатньому матеріалі, сучасних інформативних методах дослідження і ретельній статистичній обробці.

Виконаний обсяг досліджень, їх характер, обробка матеріалу дозволяють вважати результати і висновки, отримані дисертантом, вірогідними. Наукові положення і висновки, сформульовані у дисертації, адекватні поставленим задачам, логічно пов'язані з одержаними результатами дослідження і дозволяють вважати їх повністю обґрунтованими.

Наукова новизна результатів, отриманих автором.

Дисертантом комплексно досліджено механізми формування вікових змін СОШ за умов гідроген сульфідної модуляції у протидії ульцерогенним чинникам, що є в генезі захворювань шлунку, асоційованих з порушенням активності циклооксигенази.

Вперше показано вікові відмінності проявів гідроген сульфідної модуляції резистентності СОШ та секреції VCAM та IL-1 β , а також те, що за умов використання гібридної сполуки – H₂S-аспірину, зменшуються ознаки деструктивних пошкоджень у шлунку порівняно з дією класичного аспірину. За індукції стресу встановлено вікові відмінності у реактивності цитокинової секреції, що ініціює цитолітичні зміни СОШ, тоді як використання H₂S-аспірину зменшує вміст VCAM та IL-1 β і чутливість до цитоагресивного впливу модифікації арахідонової кислоти.

Вперше досліджена резистентність СОШ з використанням моделі експериментальної вікової гастропатії, модифікацією харчування тривалим 28-денним споживанням надмірної кількості фруктози, індукцією аспіринової гастропатії. Уточнено наявні наукові дані про коригувальний вплив H₂S модуляції на забезпечення рівноваги окисно-відновлювальних реакцій у функціонуванні редокс системи за показниками вмісту малонового діальдегіду.

Вперше обґрунтовано прогностичний маркер зміни резистентності епітеліального бар'єру шлунку за показниками окислювального індексу СОШ, що може мати прогностичне значення для розуміння механізмів ульцерогенезу та загоєння у шлунку під час старіння. Таким чином, отримані результати поглиблюють розуміння фізіологічної основи клітинно-молекулярних механізмів бар'єрної функції шлунку, у котрі залучений гідроген сульфід.

Таким чином, отримані теоретичні і практичні результати дослідження розширюють і поглиблюють існуючі знання про визначення у віковому аспекті ролі гідроген сульфідної модуляції в механізмах резистентності та адаптаційно-компенсаторних реакцій СОШ за індукції пошкоджень бар'єрної функції шлунку модифікацією синтезу ейкозаноїдів, гіпервуглеводним харчуванням, під час поєднання його з індукцією стресу і введення NaHS, аспірину та їхнього поєднання і H₂S-аспірину.

Значимість отриманих результатів дисертаційної роботи для науки і практики. Результати досліджень поглиблюють розуміння фізіологічної основи клітинно-молекулярних механізмів бар'єрної функції

шлунку, у котрі залучений гідроген сульфід, що може сприяти створенню нових способів профілактики й лікування вікової медикаментозної гастропатії, спричиненої застосуванням NSAIDs та зменшення чутливості СОШ до дії проульцерогенних факторів. Розкрито механізми цитопротекції донора сірководню NaHS та H₂S-спорідненого аспірину. Дослідження особливостей цитопротекторних і прозапальних реакцій за умов поєднання стресу та модифікації вмісту H₂S вказує на доцільність вивчення гібридних сполук сірководню, як безпечних лікувально-профілактичних засобів.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в науково-дослідну роботу та навчальний процес профільних кафедр нормальної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України (ЛНМУ), Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Одеського національного медичного університету МОЗ України, Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, Дніпропетровської медичної академії МОЗ України та Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому. Зауваження по оформленню і запитання. Дисертаційна робота викладена на 171 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел та 3 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 109 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 7 таблицями та 34 рисунками. Список використаних джерел містить 243 найменування, з них 12 кирилицею та 231 латиницею.

У **«Вступі»** автор аргументує актуальність проведених досліджень, чітко і науково грамотно формулює загальну мету і конкретні завдання досліджень.

«Огляд літератури» (розділ 1) містить детальний аналіз сучасного стану розвитку наукових знань за напрямком дисертаційної роботи, написаний у логічній послідовності, структурований, насичений інформацією, яка на належному рівні освітлює стан вибраної проблематики.

У розділі **«Матеріали і методи досліджень»** дисертант детально описує

об'єкт дослідження та схему проведення експерименту. Для досягнення поставленої мети використовує фізіологічні, біохімічні методи, морфологічні та методи математичної статистики, які дозволили автору виконати поставлені завдання.

Третій та четвертий розділи дисертації вибудовані згідно зі схемою експерименту і подають по підрозділах результати фізіологічних та біохімічних досліджень автора. Результати досліджень викладені з належною повнотою, ілюстровані рисунками і графіками, окремі цифрові параметри зведені в таблиці, що суттєво полегшує сприймання матеріалу і проведення наукової експертизи.

Про ґрунтовність обговорення, глибокий аналіз експериментальних результатів та їх коректну інтерпретацію свідчить розділ **«Аналіз та узагальнення результатів досліджень»**, в якому здійснене широке порівняння отриманих результатів досліджень з літературними даними, що підтверджує основні положення цього розділу. Експериментальні цифрові величини інтерпретуються у взаємозв'язку та взаємообумовленості фізіологічних та біохімічних результатів. При цьому власні думки ілюстративно порівнюються з літературними першоджерелами, що дає можливість автору вибудовувати ймовірні логічні ланцюги механізмів корегуючих впливів препаратів з корисними властивостями. Обговорення основних підсумків роботи є кваліфікованим та достатньо аргументованим, це свідчить про професійну зрілість дисертанта.

Шість дисертаційних **висновків** сформульовані відповідно до мети проведеного дослідження, а отримані результати необхідно розцінювати як нові.

Список використаної літератури об'ємний та оформлений згідно нових вимог МОН України.

Питання та зауваження.

При ознайомленні з роботою виникло декілька запитань та зауважень.

Питання:

1. На Вашу думку з якими іншими біологічно активними речовинами взаємодіє сірководень?

2. Поясніть, яке прикладне наукове та практичне клінічне значення Вашої роботи?

3. Чому для вивчення впливу сірководню за умов надмірного вживання глікемічних вуглеводів Ви обрали модель пре-метаболичного синдрому за Козаром, 2011? Які інші моделі Вам відомі?

Зауваження:

1. Назва роботи не зовсім вдала. Що таке "...властивості...модуляції..."???

Мабуть мова йде про "особливості"

2. Автор багато раз використовує словосполучення—"модифікація активності циклооксигенази (ЦО) (2.2.3; 4.1) або "модуляція активності ЦО". Автор не визначав активність ЦО, а просто застосовував інгібітори цього ферменту.

3. Автор визначав активність тіосульфат сульфуртрансферази . Мабуть мова йде про меркаптопіруват сульфуртрансферазу -- (3MST)??

Водночас, ці зауваження та поставлені запитання жодним чином не знижують теоретичної і практичної цінності дисертації і мають радше рекомендаційний характер.

Повнота опублікування основних результатів дисертації в науковій пресі.

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, в тому числі без співавторів – 1. Із них 6 статей: у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України – 2, Scopus та Web of Science – 3, в тому числі одна стаття у закордонному науковому виданні, віднесеному до першого квартилю (Q1) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank, вітчизняних журналах – 1; 8 тез – у матеріалах міжнародних та всеукраїнських наукових конференцій; 2 роботи – у монографії та навчальному посібнику.

Матеріали дисертації в повній мірі представлені на конференціях, з'їздах і конгресах.

Вищезазначене свідчить про те, що матеріали дисертації були досить повно оприлюднені в спеціальній фізіологічній літературі та досить докладно обговорювалися фізіологічною громадськістю.

Висновок про відповідність дисертації вимогам до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота 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, присвячена актуальним питанням медицини і є завершеним дослідженням науково-прикладного характеру.

Під час виконання роботи автором отримано науково обґрунтовані положення, сукупність яких є актуальними і перспективними напрямками у фізіології, мають суттєве значення для медицини і клінічної практики, в тому числі і для розуміння вікових відмінностей адаптаційно-компенсаторних процесів, пошуку нових фізіологічно обґрунтованих засобів гастропротекторної.

Зважаючи на актуальність, наукову новизну отриманих автором результатів, об'єктивність та обґрунтованість висновків, зв'язок з науковими темами і широке висвітлення результатів у вітчизняній та світовій науковій літературі, обговорення на численних міжнародних форумах вважаю, що дисертаційна робота Павловського Я.І. «Вікові властивості гідроген сульфідної модуляції резистентності слизової оболонки шлунку» повністю відповідає п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», що затверджений Постановою Кабінету Міністрів України № 167

від 6 березня 2019 року, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач відділом фізіології кровообігу
Інституту фізіології
імені О.О. Богомольця НАН України,
д.мед.н., професор, член-кор.



Сагач В.Ф.

