

## РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України Сергієнко Вікторії Олександрівни на дисертаційну роботу Ревенка Олега Вікторовича «Вікові аспекти фізіологічної ролі брижі та її жирової тканини за умов стресу», яка подана до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.052 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

### **Актуальність обраної теми дисертації.**

У сучасній медицині один з науково-дослідних пріоритетів пов'язаний з вивченням патогенетичних процесів при ожирінні, можливостям профілактики та боротьби з даним захворюванням. За даними ВООЗ близько 39% населення землі старше 18 років мають надлишкову масу тіла або ожиріння, що обумовлює визнання даного патологічного стану світовою пандемією, яка безпосередньо асоційована з метаболічним синдромом, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, онкологічними захворюваннями, запальними захворюваннями кишківника, дивертикульозом та рядом інших. Результати нещодавніх досліджень свідчать, що у осіб з ожирінням, особливо похилого віку, коронавірусна хвороба COVID-19 часто призводить до важкої поліорганної дисфункції та асоційована з вищим рівнем летальності, у порівнянні з особами з нормальним індексом маси тіла.

Саме тому проблемі функціонування жирової тканини присвячують численні експериментальні і клінічні дослідження. Жирова тканина в кількісному відношенні є однією з найчисленніших тканин та здатна до проліферації впродовж життя. До кінця ХХ століття вивченню функціональної активності жирової тканини не приділялось належної уваги. Згідно сучасних наукових уявлень відомо про білу, буру, бежеву та рожеву жирові тканини, адипоцити, яких відрізняються за морфо-функціональними властивостями. Загальною властивістю є здатність поглинати та накопичувати велику кількість тригліцеридів у періоди надлишку енергії та демобілізувати їх за умов

дефіциту. За останні десятиліття ряд наукових досліджень свідчить, що жирова тканина також є активним ендокринним органом, який продукує адипокіни, що володіють широким спектром функціональної активності. Окрім цього, жирова тканина здатна синтезувати широкий спектр важливих біорегуляторів, зокрема: цитокіни, гормони, фактори росту та інгібітори ензимів, білки гострої фази, а також небілкові біологічно активні медіатори, включаючи газотрансмітери – оксид азоту, монооксид вуглецю і сірководень ( $H_2S$ ), які мають мультифункціональну дію.

Вивчення ролі газотрансмітерів у численних наукових дослідженнях довело, що останні володіють вазодилатуючими, протизапальними, антиокисними властивостями, завдяки чому мають цитопротекторний ефект та нормалізують метаболічний дисбаланс.

Серед антиоксидантних медіаторів важлива роль належить газотрансмітеру  $H_2S$ . У сучасній літературі є доказові дані, що донори  $H_2S$  значно знижують синтез цитокінів адипоцитами, який запускається прозапальними факторами макрофагів. Також  $H_2S$  проявляє протизапальний вплив на макрофаги. Відомо, що харчування з високим вмістом вуглеводів зумовлює пригнічення каталітичної активності ензимів синтезу  $H_2S$ , порушує окисно-відновну рівновагу у мітохондріях, а за умов ожиріння та ЦД 2 типу відбувається порушення ендогенного синтезу  $H_2S$  та зниження концентрації  $H_2S$  у плазмі.

Проте, на сьогоднішній день, існує недостатньо інформації щодо впливу  $H_2S$  на морфо-функціональні зміни мітохондрій за умов метаболічних станів, пов'язаних із старінням та хронічним надмірним споживанням швидких вуглеводів. Саме тому, існує потреба в дослідженнях присвячених вивченню взаємозв'язку між пошкодженням мезентаріальних адипоцитів та порушенням окисно-відновної рівноваги під час старіння за умов гіперкалорійної високофруктозної дієти (HFD). Дані дослідження важливі для подальшого розроблення ефективної таргетної терапії.

Тому, представлено дослідження із метою вивчення вікових аспектів фізіологічного значення брижі та її жирової тканини, за умов стресу, високофруктозного харчування та змін активності біорегуляторного впливу

сірководню у щурів, встановлення впливу H<sub>2</sub>S стрес-резистентності тканини брижі за дії пошкоджувальних чинників різного генезу є актуальним для сьогоденної фізіологічної науки.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Тема дисертаційної роботи затверджена Вченою радою медичного факультету № 2 ЛНМУ, наказ від 14.11.2017 № 3. Дисертація була виконана на кафедрі нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження є частиною комплексних науково-дослідницьких робіт «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.) та «Вивчення механізмів регуляції інтегративних систем організму в умовах норми, функціональних розладів та з'ясування шляхів їх корекції» (№ державної реєстрації: 0121U100164, 2021-2025 рр.), в яких дисертант був співвиконавцем.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.**

У дисертаційній роботі проведено вперше комплексні морфо-функціональні дослідження брижі та її тканинних компонентів, за умов 28-денного високофруктозного харчування, індукції гострого стресу та їх поєднаному впливі у щурів різного віку.

Вперше досліджено особливості структурної організації компонентів брижі на ультрамікроскопічній рівні у нормі та закономірностей перебудови тканини брижі при старінні і за умов впливу гострого стресу на щурів різних вікових груп. Виявлено, що у старих щурів у порівнянні з молодими, у мезентеріальних адипоцитах наявні ознаки дегенеративних змін, поява дефектних мітохондрій різної форми, фрагментація великих ліпідних крапель, а також наявність у мезентеріальних мікросудинах ознак ендотеліальної дисфункції та присутність деструктивно змінених фібробластів.

Досліджена вперше резистентність брижі та жирової тканини при моделюванні експериментального метаболічного пошкодження 28-денним високофруктозним харчуванням та впливом гострого стресу, за умов 9-ти денного введення класичного аспірину та донорів синтезу  $H_2S$  – неорганічної сполуки натрій гідроген сульфід (NaHS) і новітньої гібридної сполуки  $H_2S$ -аспірину (ATB-340). Виявлено зменшення інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів, важливу роль каталітичної активності ензимів цистатіонін  $\beta$ -синтази (CBS), цистатіонін  $\gamma$ -ліази (CSE), сульфат оксидази (SO) і тіосульфат-сульфуртрансферази (TST) у забезпеченні резистентності брижі для протидії пошкоджувальним впливам за рахунок біорегуляторної дії сірководню.

Вперше описано порівняльну характеристику впливу екзогенних донорів сірководню на активність ензимів CBS, CSE, SO, TST та зміни вмісту тіобарбітурової кислоти у сироватці крові і у гомогенатах брижі у за умов високофруктозного харчування у щурів різних вікових груп.

При експериментальному моделюванні активності біосинтезу  $H_2S$  було досліджено особливості цитопротекції брижі та її жирової тканини. Виявлено особливості впливу натрій сульфід та гібридного  $H_2S$ -асоційованого аспірину (ATB-340), як екзогенних донорів  $H_2S$ , на баланс про- та протиоксидантних факторів у брижі та її жировій тканині у щурів різних вікових груп за умов високофруктозного харчування, стресу та їх поєданого впливу .

Продемонстровано вперше, що механізми регуляції шляхів синтезу сірководню відіграють важливу роль у цитопротекторних реакціях мезентеріальної тканини та забезпечують відновлення окисно-відновної рівноваги. Виявлені особливості механізмів цитопротекції брижі за умов модифікації ендogenous вмісту  $H_2S$  можуть вказувати на перспективність подальших досліджень донорів сірководню.

### **Теоретичне значення результатів дослідження.**

На підставі вивчення сучасної експертної світової літератури з представленої в дисертації тематики, автором разом із науковим керівником була запропонована ідея вивчення фізіологічного значення брижі та її жирової

тканини у віковому аспекті за умов висококалорійного високофруктозного харчування, індукції гострого стресу та їхнього комбінованого впливу, а також дослідженню біорегуляторного впливу  $H_2S$  у збереженні цілісності брижі за умов моделювання пошкоджень різного генезу. Отримані автором дані та підхід до проведення дослідження відзначаються новизною та науковим пошуком.

За результатами дослідження було вперше продемонстровано, що механізми регуляції ендogenous вмісту сірководню є важливими для цитопротекторних реакцій брижі та її жирової тканини та забезпечують нормалізацію окисно-відновної рівноваги.

Результати дослідження сприяють глибшому розумінню фізіологічного значення брижі та її жирової тканини за умов пошкоджень індукованих стресом та високофруктозним харчуванням. Комплексні морфо-функціональні дослідження брижі та її жирової тканини, а також біохімічні дослідження активності ензимів відповідальних за синтез  $H_2S$ , поглиблюють фізіологічне розуміння основ клітино-тканинних механізмів функціонування брижі її компонентів та біорегуляторну роль сірководню. Досліджено роль брижі та її жирової тканини на стрес-резистентність організму за умов високофруктозного харчування, індукції гострого стресу та їх поєднаного впливу на щурів різних вікових груп.

### **Практичне значення результатів дослідження.**

Результати комплексного морфо-функціонального дослідження брижі та її клітинних компонентів поглиблюють розуміння фізіологічних основ клітинно-молекулярних механізмів функціонування брижі, а біохімічні дослідження активності ензимів синтезу  $H_2S$ , дають змогу дослідити біорегуляторний вплив сірководню на тканину брижі. Дослідження поглиблює розуміння фізіологічного значення брижі та її жирової тканини за умов високофруктозного харчування та стрес-індукованих пошкоджень. Встановлено фізіологічну роль у стрес-резистентність організму, брижі та її жирової тканини, за умов високофруктозного харчування, індукції гострого стресу при одинарному і поєднаному впливі на щурів різного віку.

Вивчення біомаркерів перекисного окиснення ліпідів на основі визначення вмісту TBARS та активності ензимів CBS, CSE, SO і TST, що беруть участь у ендogenous синтезі H<sub>2</sub>S, дозволило з'ясувати механізми впливу H<sub>2</sub>S на брижу та мезентеріальні адипоцити у віковому аспекті та за умов експериментальних метаболічних пошкоджень, викликаних високофруктозною дієтою. Результати досліджень свідчать, що H<sub>2</sub>S-пов'язані шляхи регуляції є важливими для цитопротекторних реакцій мезентеріальної тканини та забезпечують відновлення порушень окисно-відновної рівноваги. Виявлені особливості механізмів цитопротекції брижі за умов модифікації тканинного вмісту H<sub>2</sub>S вказують на доцільність подальшого дослідження гібридних донорів сірководню, як можливих терапевтичних засобів.

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

### **Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Використані в дисертаційній роботі методи: фізіологічних, біохімічних, морфологічних та статистичних досліджень, цілком відповідають меті та завданням дисертаційної роботи та проведені на сучасному рівні.

Узагальнення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи базуються на результатах досліджень 228 лабораторних білих самців щурів лінії Wistar, серед них 84 дорослих тварин, віком 12-14 тижнів, вагою 320-360 г, та 144 старих, віком 42-46 тижнів, вагою 460-510 г. Представлений обсяг досліджень є достатнім для виконання наукової праці на здобуття ступеня доктора філософії.

Використані автором методи статистичної обробки отриманих цифрових масивів даних з використанням сучасних інформаційних технологій свідчить про

глибоке знання автором медичної статистики, про достовірність отриманих автором результатів та висновків, високий науково-методичний рівень виконання роботи та прихильність до принципів доказової медицини.

**Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо оформлення.**

Дисертація викладена на 168 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел літератури та 3 додатків. Містить 3 таблиці та 24 рисунки. Розділи написано логічно із дотриманням наукового стилю написання.

Робота оформлена згідно вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 року № 40.

Текст дисертації написано лаконічно, логічно, зрозумілою мовою. Використання таблиць, графіків та діаграм значно спрощують сприйняття великої кількості цифрових даних дослідження. Загальні висновки відповідають поставленим завданням та меті дослідження, що говорить про завершеність наукової роботи.

При вивченні дисертації ознак академічного плагіату та порушень академічної доброчесності виявлено не було.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

Основні результати дисертації викладені в 15 наукових працях. З них 6 робіт – статті у наукових фахових виданнях, 2 з яких - відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук рекомендованих МОН України, 3 – у виданнях, що входять до наукових баз Scopus та 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, та 1 у вітчизняному журналі; 10 тез – у

матеріалах міжнародних та всеукраїнських наукових конференцій; 1 робота – у навчальному посібнику.

**Недоліки, зауваження та пропозиції щодо дисертації та стосовно їх змісту і оформлення.**

Текст дисертаційної роботи перевантажений скороченнями. У роботі зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки, незавершені речення, повтори. Зауваження не носять принципового характеру, не знижують наукової цінності дослідження та його практичної значущості.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні питання:

1. У Вашому дослідженні вивчались вікові відмінності стрес- та HFD-індукованих змін брижі за вмістом TBARS у сироватці крові та активність ензимів, що беруть участь у синтезі  $H_2S$ . Враховуючи те, що гіперглікемія, особливо постпрандіального генезу, пов'язана з активацією окисного стресу та зменшенням антиокисного захисту, чи проводилось визначення рівнів пре- та постпрандіальної глікемії у досліджуваних тварин? Якщо так, то чи відрізнялись показники у досліджуваних групах?
2. У висновку 2 Ви згадуєте пре-метаболический синдром. Сформулюйте критерії даного синдрому та відповідність досліджуваних тварин даному стану?
3. Отримані Вами результати свідчать, що застосування донорів  $H_2S$  викликало збільшення каталітичної активності – CBS, CSE, TST, що опосередковано свідчить про збільшене утворення  $H_2S$ , та проявляється його мультифункціональною дією, вазодилататорними, антиокисними і протиапоптичними ефектами. Розшифруйте що Ви маєте на увазі вживаючи термін мультифункціональна дія?

**Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Ревенко Олега Вікторовича «Вікові аспекти фізіологічної ролі брижі та її жирової тканини за умов стресу (експериментальне



дослідження)», є завершеною науковою працею, що містить обґрунтовані наукові положення та результати, які розв'язують важливе науково-прикладне завдання нормальної фізіології – вивчення вікових аспектів фізіологічного значення брижі та її жирової тканини, за умов стресу, високофруктозного харчування та змін активності біорегуляторного впливу сірководню у щурів, а також з'ясування впливу  $H_2S$  на стрес-резистентність тканини брижі за дії пошкоджувальних чинників різного генезу.

Представлена дисертаційна робота сучасна, актуальна, вносить вклад в теоретичну та практичну нормальну фізіологію та відповідає вимогам, які пред'являються до ступеня доктора філософії, відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

**Рецензент:**

Член спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.052  
доктор медичних наук, професор  
кафедри ендокринології Львівського  
національного медичного університету  
імені Данила Галицького

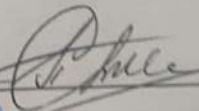
  
В.О. Сергієнко

Підпис професора В.О. Сергієнко засвідчую:

Вчений секретар

Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького



  
Є.П. Ягело