

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України **Шевчук Оксани Олегівни** 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 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Актуальність обраної теми дисертації.

Старіння населення – це чіткий тренд останніх років. У світі більше дідусів та бабусь, ніж онуків: за даними ООН на Землі проживає 705 мільйонів людей віком понад 65 років і лише 680 мільйонів віком до 5 років. Ще однією проблемою є зростання числа населення із надмірною масою тіла та ожирінням. Пандемія коронавірусної хвороби особливо яскраво «підсвітила» ці тенденції: особи з ожирінням, особливо похилого віку, частіше мали тяжкий перебіг захворювання, важку поліорганну дисфункцію та вищий рівень летальності. Ми живемо дедалі довше, потребуємо дедалі більше ресурсів, і тим самим посилюється тиск не лише на систему пенсійного забезпечення, а й на сферу охорони здоров'я. Запалення низької інтенсивності, індуковане ожирінням, старіння організму, викликають очікуване зростання частоти та захворюваності на хвороби, які асоційовані з метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, онкологічними захворюваннями, запальними захворюваннями кишківника, тощо. Особливо небезпечним вважають вісцеральний тип ожиріння.

Саме тому дослідження ролі жирової тканини за різноманітних умов залишаються актуальною проблемою, якій присвячуються численні експериментальні і клінічні дослідження. З'ясувалося, що жирова тканина функціонує і як активний ендокринний орган, та продукує важливі ендогенні регулятори такі як адипокіни, цитокіни, гормони, фактори росту та інгібітори ензимів, білки гострої фази, та газотрансмітери – оксид азоту, монооксид

вуглецю і сірководень (H_2S), які мають мультифункціональну дію. Сірководень має тісні функціональні взаємодії з іншими месенджерами сигнальних систем – іонами кальцію, активними формами кисню, монооксидом азоту, та відіграє важливу роль у регуляції різноманітних фізіологічних процесів.

Власне тому дослідження дисертанта, присвячене вивченню ролі та впливу H_2S на морфо-функціональні зміни органів і систем за умов метаболічних станів, пов'язаних із старінням та хронічним надмірним споживанням швидких вуглеводів на прикладі брижі, яку лише з 2017 року виділяють як окремий орган, надзвичайно актуальні.

Враховуючи той факт, що ми постійно перебуваємо під впливом стресових чинників різної інтенсивності, представлене дослідження із метою встановлення закономірностей впливу H_2S стрес-резистентності тканини брижі за дії пошкоджувальних чинників різного генезу в експерименті та вивчення вікових аспектів фізіологічного значення брижі та її жирової тканини, за умов стресу, високофруктозного харчування та змін активності біорегуляторного впливу сірководню у щурів, свідчить, що питання підняті автором представленої дисертації є актуальними і потребують вирішення.

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

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження є фрагментом комплексних науково-дослідницьких робіт «Дослідження ролі системних та паракринних регуляторних механізмів у забезпеченні гомеостазування функціонально-метаболічних 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. Тема дисертації затверджена Вченою радою медичного факультету № 2 ЛНМУ (наказ № 3 від 14.11.2017).

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше проведено комплексні морфо-функціональні дослідження тканин брижі та її компонентів, за умов високофруктозного харчування, індукції гострого стресу та їх поєднаному впливі у щурів різного віку. Встановлено вікові особливості функціонування та активності ензимів, що відповідають за ендогенний синтез H_2S – цистатіонін γ -ліази (CBE), цистатіонін β -синтази (CBS), тіосульфат-сульфуртрансферази (TST) та сульфітоксидази (SO), цистеїнамінотансферази (CAT) безпосередньо у гомогенаті тканин брижі дорослих та старих щурів. Досліджено зміни за умов застосування екзогенного введення донора синтезу H_2S – гідросульфиду натрію (NaHS), а також впливу класичного аспірину, поєднання введення NaHS з аспірином та H_2S -аспірину.

Проведено дослідження вікових особливостей структурної організації компонентів брижі у нормі та закономірностей її перебудови при старінні і за умов індукції гострого стресу у щурів різного віку на ультрамікроскопічному рівні. Виявлено, що у старих щурів в порівнянні з дорослими, наявні ознаки дегенеративних змін мезентеріальних адипоцитів, фрагментація великих ліпідних крапель, поява дефектних мітохондрій різної форми, а також виявлено ознаки ендотеліальної дисфункції у мезентеріальних мікросудинах та присутність деструктивно- змінених фібробластів.

Досліджено резистентність брижі та жирової тканини на моделі експериментального вікового метаболічного пошкодження 28-денним висококалорійним харчуванням та індукцією гострого стресу, за умов 9-ти денного введення класичного аспірину та донорів синтезу H_2S – неорганічної сполуки натрій гідроген сульфід (NaHS) і гібридної сполуки H_2S -аспірину (АТВ-340). Встановлено зменшення інтенсифікації процесів пероксидного окиснення ліпідів, важливість каталітичної активності цистатіонін β -синтази (CBS), цистатіонін γ -ліази (CSE), сульфит оксидази (SO) і тіосульфат-сульфуртрансферази (TST) у забезпеченні резистентності брижі та її протидії пошкоджувальним впливам за рахунок біорегуляторної дії H_2S .

Вперше описано порівняльну характеристику впливу екзогенних донорів сірководню на зміни показників вмісту тіобарбітурової кислоти у сироватці

крові і активність ензимів CBS, CSE, SO, TST у гомогенатах брижі у віковому аспекті та за умов високофруктозного харчування.

Досліджено особливості цитопротекції брижі та жирової тканини з характером активності H_2S за рахунок моделювання його біосинтезу. З'ясовано особливості впливу екзогенних донорів H_2S на прикладі натрій сульфїту та гібридного H_2S -асоційованого аспірину (АТВ-340) на баланс про- та протиоксидантних факторів у брижі та жировій тканині щурів різного віку за умов поєднаного впливу стресу та високофруктозного харчування.

Вперше продемонстровано, що H_2S -пов'язані шляхи регуляції є важливими для мезентеріальних цитопротекторних реакцій та забезпечують відновлення порушень окисно-відновної рівноваги. Виявлені особливості цитопротекторних механізмів брижі за умов модифікації ендogenous вмісту H_2S вказують на перспективність преклінічних досліджень донорів сірководню, в тому числі модифікаторів активності циклооксигенази, нестероїдних протизапальних засобів, в тому числі, H_2S -аспірину, як можливого терапевтичного засобу.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження Ревенка О.В. розширюють та доповнюють наукові дані щодо вікових закономірностей та ролі брижі та жирової тканини у перебігу патології, яка асоційована з метаболічним синдромом та його наслідками, як на тканинному, так і на клітинному і ультраструктурному рівнях.

Дана наукова робота наголошує на важливості покращення обізнаності щодо ролі ожиріння та вікових змін у фізіологічній регуляції H_2S та формування відповідних патогенетичних підходів до коригування та пошук чітких мішеней для створення засобів, які б могли діяти прицільно.

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 безумовно відзначаються новизною та науковим пошуком.

Результати комплексного морфо-функціонального дослідження брижі та біохімічного дослідження активності ензимів синтезу H_2S поглиблюють розуміння фізіологічних основ клітино-молекулярних механізмів функціонування брижі її клітинних компонентів та біорегуляторного впливу H_2S . Дослідження поглиблюють розуміння фізіологічного значення брижі та її жирової тканини за умов високовуглеводного харчування та стрес-індукованих пошкоджень. Встановлено вплив брижі та жирової тканини на стрес-резистентність організму за умов одинарного і поєданого впливу гострого стресу та високофруктозного харчування у щурів різного віку.

Результатами досліджень вперше продемонстровано, що H_2S -пов'язані шляхи регуляції є важливими для мезентеріальних цитопротекторних реакцій та забезпечують відновлення порушень окисно-відновної рівноваги.

Практичне значення результатів дослідження.

Вивчення біомаркерів перекисного окиснення ліпідів на основі визначення вмісту TBARS та активності ензимів CBS, CSE, SO і TST, що беруть участь у ендогенному синтезі H_2S , дозволило з'ясувати механізми впливу H_2S на брижу та мезентеріальні адипоцити у віковому аспекті та за умов експериментальних метаболічних пошкоджень, викликаних високофруктозною дієтою. Результати досліджень свідчать, що H_2S -пов'язані шляхи регуляції є важливими для мезентеріальних цитопротекторних реакцій та забезпечують відновлення порушень окисно-відновної рівноваги. Виявлені особливості цитопротекторних механізмів брижі за умов модифікації тканинного вмісту H_2S вказують на доцільність 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, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ

України, Одеського національного медичного університету МОЗ України, Української медичної стоматологічної академії МОЗ України та Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.

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

Використані в дисертаційній роботі методи дослідження (фізіологічні, біохімічні, морфологічні та статистичні) відповідають меті та завданням дослідження.

Узагальнення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи базуються на результатах досліджень, які проведені на 228 лабораторних білих самцях-щурках 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 достатній для виконання наукової праці на здобуття ступеня доктора філософії.

Використані автором методи статистичної обробки отриманих цифрових даних свідчать про прихильність до доказової медицини, високий науково-методичний рівень виконання роботи та про достовірність отриманих автором результатів, положень та висновків.

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.

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.

Робота оформлена відповідно до діючих вимог та наказу МОН України від 12 січня 2017 року № 40. При вивченні дисертації ознак академічного плагіату та порушень академічної доброчесності виявлено не було (середня частка авторського тексту становила 93,7%).

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 подекуди перевантажений скороченнями та аббревіатурами англійською мовою. У роботі зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки, незавершені речення, повтори, некоректні терміни, зокрема «вага тіла» (більш коректно було б вжити «маса тіла»), тощо.

У огляді літератури доволі детально описано аналіз даних щодо впливу високожирової дієти і недостатньо висвітлено ефекти власне високофруктозної дієти та різницю між ними і очікувані ефекти.

На рис. 2.1 жодним чином не вказано, що проводився водно-імобілізаційний стрес, тоді як у описі до рисунку він фігурує. Не наведене чітке

обґрунтування чому обрані такі терміни введення засобів корекції – чому саме з 20-го дня експерименту та протягом 9 днів. Не вказано на базі якої лабораторії проводилися ультрамікроскопічні дослідження. Мало уваги відведено ролі циклооксигенази та її блокади у перебізі досліджуваних метаболічних процесів та структурних змін брижі та жирової тканини.

По тексті дисертації відсотки вказані у цілих числах «...білка на 30% та 37%», більш традиційно такі цифри вказують з одним-двома знаками після коми у тексті дисертації.

Було б доцільним внести корективи до висновків, у яких практично відсутній цифровий матеріал, який би підтримував сформульовані тези. Однак, принципових недоліків щодо структури, змісту, тексту, оформлення і обсягу в представленій науковій дисертаційній роботі не виявлено.

Під час рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання:

1. Що ви вкладаєте у поняття «стрес-індуковані» зміни і чому обрали саме водно-імобілізаційний стрес для моделювання?
2. Чим ви обґрунтовуєте введення донора H_2S $NaHS$ з 20 дня експерименту і протягом 9 днів? Чим ви керувалися обираючи саме такі терміни?
3. Безумовно абдомінальне ожиріння/вісцеральне ожиріння – незалежний предиктор і фактор ризику розвитку цукрового діабету, а також серцево-судинних захворювань у людей, особливо старшого віку. Виникає питання, чи справді високо-фруктозна дієта протягом чотирьох тижнів дозволяє відтворити та змоделювати у щурів саме абдомінальний тип ожиріння?

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 медицини – 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 H₂S на стрес-резистентність тканини брижі за дії пошкоджувальних чинників різного генезу.

Дисертація Ревенка Олега Вікторовича Ревенка Олега Вікторовича «Вікові аспекти фізіологічної ролі брижі та її жирової тканини за умов стресу», актуальністю піднятої медико-біологічної проблеми, за обсягом дослідженого матеріалу, діапазоном методик і методологією дослідження, ґрунтовністю аналізу та інтерпретації отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, достатньо високим рівнем наукової новизни отриманих результатів і вагомим практичним значенням повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки від 12.01.2017 № 40, а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Член спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.052

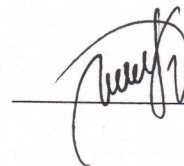
доктор медичних наук, професор

кафедри фармакології з клінічною фармакологією

Тернопільського національного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського

МОЗ України



О.О. Шевчук

Підпис професора О.О. Шевчук засвідчую:

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрів
Тернопільського національного
медичного університету

