

ВИСНОВОК

**ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
аспіранта кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський дер-
жавний медичний університет» Ференчук Єлени Олександрівни на те-
му «Стан енергетичного метаболізму та системи обміну гідроген суль-
фіду за умов експериментальної нефропатії і застосування глутатіону»,
поданого на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 091 - Біологія, спеціалізація 03.00.04 – біохімія**

Керівник структурного підрозділу: д.мед.н., професор Іващук О.І.

Рецензенти: д.мед.н., професор Булик Р. Є.

к.біол.н, асист. Велика А. Я.

При попередній експертизі дисертації аспіранта кафедри патологічної фізіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Ференчук Є. О. на тему «Стан енергетичного метаболізму та системи обміну гідроген сульфідом за умов експериментальної нефропатії і застосування глутатіону», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія (спеціалізація 03.00.04 – біохімія), *рецензенти:* доктор медичних наук, професор Булик Роман Євгенович та кандидат біологічних наук, асистент Велика Алла Ярославівна, на підставі вивчення матеріалів наукових публікацій та рукопису дисертації, а також результатів проведеного 15.07.2020 року фахового семінару, дійшли наступного висновку:

1. Актуальність теми дисертації. Захворювання нирок – одна з найпоширеніших проблем медицини. Метаболічні порушення, що спостерігаються у процесі розвитку нефропатії, призводять до генерації вільних радикалів, які

пошкоджують ліпідні та білкові компоненти клітини, сприяють утворенню і накопиченню ліпопероксидних сполук, посилюють процеси дестабілізації клітинних мембран, провокуючи розвиток супутніх ушкоджень інших органів та викликаючи ускладнення захворювань.

Під час порушення функціональної здатності нирок захисні механізми організму знижуються, і часто за умов пригнічення антиоксидантних функцій знає змін печінка як головний детокс-орган організму, і вибір гепато- та нефропротекторів досі залишається відкритим питанням. Експериментальна модель нефропатії, використана в дисертаційному дослідженні, за своїм перебігом відтворює ряд патологічних та адаптивних реакцій, які спостерігаються за умов гострої ниркової недостатності, тому вивчення впливу антиоксиданта глутатіону на метаболічні шляхи організму за умов цієї експериментальної моделі ушкодження нирок є актуальним завданням.

Глутатіон є ефективним антиоксидантом для різних форм вільних радикалів, має регулюючий вплив на клітинний апоптоз, бере участь у біогенезі кластерів заліза та сірки, відновлення пероксиредоксину Prx1, глутатіонування мітохондріальних білків. відомий своєю здатністю до кон'югації під час детоксикаційних процесів у печінці. Мітохондріальний глутатіон є важливою складовою антиоксидантної системи енергетичних станцій клітини, попереджає та корегує метаболічні зміни. За останні роки було встановлено антиоксидантні та протизапальні властивості гідроген сульфід у межах фізіологічних концентрацій, участь газотрансміттера в підтримці пулу глутатіону, але біохімічні механізми участі глутатіону у метаболізмі гідроген сульфід, як і вплив глутатіону на енергетичний обмін гепатоцитів за умов нефропатії є невивченими питаннями.

Важливість системи енергозабезпечення у попередженні апоптозу та безумовний інтерес науковців до ролі сигнальних молекул вказує на доцільність дослідження стану енергетичного метаболізму та обміну гідроген сульфід у печінці за умов нефропатії та застосування глутатіону, визначення особливостей його впливу на енергетичний обмін та стан системи гідроген сульфід при

експериментальній нефропатії, викликаній високою дозою фолієвої кислоти. Дисертація Ференчук Є. О. спрямована на вирішення цих проблемних питань, що зумовлює її своєчасність та актуальність.

2. Новизна дослідження та одержаних результатів. Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає у вперше проведеному комплексному дослідженні окисдантно-антиоксидантного стану, системі енергозабезпечення гепатоцитів, вмісту гідроген сульфїду й ензимів його утворення за умов експериментальної нефропатії, індукованої введенням фолієвої кислоти, та вивченні впливу глутатіону на виявлені зміни.

Уперше у дисертаційній роботі на основі теоретичного підходу та експериментального дослідження розкриті особливості системи енергозабезпечення печінки щурів за умов нефропатії та застосування глутатіону.

Уперше продемонстровано здатність глутатіону (при введення у дозі 100 мг/кг маси тіла впродовж 3 днів та 7 днів) нормалізувати біохімічні показники сироватки крові при експериментальній нефропатії у щурів.

Уперше показано, що при нефропатії, індукованій введенням фолієвої кислоти, найбільш чутливим біохімічним показником, вміст якого залежить від концентрації токсиканта, є креатинін.

Оптимальним є семиденне внутрішньошлункове введення глутатіону для відновлення вмісту продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, корекції активностей антиоксидантних та енергопродукуючих ферментів, регуляції обміну гідроген сульфїду за умов експериментальної нефропатії.

Наукова новизна результатів та висновків, наведених у дисертації, і поданих на захист, є безсумнівною.

3. Теоретичне значення результатів дослідження. Теоретичне значення результатів дослідження полягає в тому, що в роботі встановлено взаємозв'язки

глутатіону, системи енергозабезпечення та утворення гідроген сульфіді за умов експериментальної нефропатії.

Зроблені за проведеними дослідженнями висновки допоможуть розширити знання та уявлення про стан оксидантно-антиоксидантної системи крові та печінки, енергозабезпечення мітохондрій гепатоцитів та особливості обміну гідроген сульфіді в печінці в умовах розвитку захворювання нирок та застосування глутатіону. Розширені дані щодо механізмів дії глутатіону і його здатності нормалізувати показники ензимів синтезу гідроген сульфіді, енергосинтезувальної та антиоксидантної систем за умов нефропатії доводять перспективність застосування глутатіону з метою нефро- та гепатопротекції, та можуть бути основою майбутнього використання трипептиду для корекції уражень печінки за умов нефропатій.

4. Практичне значення результатів дослідження. Доведено доцільність визначення вмісту креатиніну для раннього діагностування стану нирок та підтвердження моделі нефропатії.

Оформлено патент на корисну модель (№ 9668/ЗУ/20) щодо способу корекції біохімічних показників сироватки крові при експериментальній нефропатії у щурів шляхом внутрішньошлункового введення глутатіону у дозі 100 мг/кг маси тіла.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри біологічної та медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Проведення біомедичної експертизи дисертаційного дослідження.

На етапі планування дисертаційного дослідження комісією з питань біоетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України було проведено біоетичну експертизу щодо дотримання вимог положень Директиви Європейського союзу 2010/63 ЕУ про захист тварин, що використовуються у наукових цілях (протокол № 2 від 20.10.2016 р.).

При виконанні роботи авторка керувалася принципами біоетики щодо проведення наукових досліджень відповідно до положень Директиви Європейського союзу 2010/63 ЕУ про захист тварин, що використовуються у наукових цілях. Тварин виводили з експерименту відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту експериментальних тварин (86/609 ЄС).

6. Обґрунтованість та вірогідність основних наукових положень, висновків. Сформульовані у дисертаційній роботі положення та висновки достатньо мірою обґрунтовані, базуються на статистично опрацьованому фактичному матеріалі, наведеному в роботі. Достовірність та обґрунтованість сформульованих у дисертації наукових положень і висновків зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю експериментальних тварин (131 білий щур), використанням сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи, а також захищено аналітичними методами статистики.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння і підтвердження власних результатів експериментів. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією, є достатньо висвітленими в опублікованих наукових працях.

Варіаційно-статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали з використанням програмного пакета для персональних комп'ютерів *Microsoft Excel* за допомогою непараметричного критерія Вілкоксона, що дає підстави оцінити отримані результати досліджень, їх аналіз та сформульовані наукові положення – як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

Зазначене вище свідчить, що отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими та вірогідними.

7. Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів є основним і полягає в самостійному виборі напрямку і методів дослідження, проведенні літературного та патентно-інформаційного пошуку, постановці експерименту, здійсненні необхідного об'єму експериментальних досліджень, виконанні всіх етапів біохімічних досліджень, узагальненні отриманих результатів, веденні первинної документації. Здобувачем проведено аналіз отриманих результатів, на підставі якого підготовлені до друку всі наукові праці, написані розділи дисертації, сформульовані основні наукові положення, які виносяться на захист. В опублікованих наукових працях використано фактичний матеріал дисертації. Окремі етапи дослідження дисертантка проводила спільно зі співавторами, що відображено в наукових працях. Науковим керівником сформульовано ідею дисертаційної роботи, визначено тему, поставлено наукові завдання. Дисертанткою разом із науковим керівником було забезпечено впровадження результатів роботи в практику наукових досліджень і навчальний процес, що засвідчують відповідні акти впровадження.

8. Кількість наукових публікацій за темою дисертації; повнота опублікування результатів дисертації; особистий внесок здобувача до наукових публікацій, опублікованих зі співавторами.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, в яких повністю викладено основні наукові положення і прикладні результати роботи, у то-

му числі 6 статей у фахових виданнях (5 – у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття – у закордонному виданні, 3 статті опубліковано в журналах, які належать до Міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 5 тез доповідей, 1 патент на корисну модель.

1. Геруш І.В., Григор'єва Н.П., **Ференчук Є.О.** (2018) Вплив глутатіону на біохімічні показники сироватки крові при експериментальній нефропатії. *Мед. і кл. хімія*, 3, 27-32. (Дисертантка провела експериментальні дослідження, опрацювала літературні джерела, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріали до друку).
2. **Ferenchuk Ye.O.**, Gerush I.V. (2019) Glutathione influence on energy metabolism in rat liver mitochondria under experimental nephropathy *Ukr.Biochem.J.*, 91 (3), 19-24. (Дисертантка провела експериментальні дослідження, опрацювала літературні джерела, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріали до друку).
3. Gerush I.V., **Ferenchuk Ye.O.** (2019) Hydrogen sulfide and mitochondria *Virolog. Cell.*, 35(1), 3-15. (Дисертантка опрацювала сучасні літературні джерела, підготувала статтю до друку).
4. **Ferenchuk E. O.**, Gerush I.V. (2019) Effect of 7-day introduction of glutathione on activities of H₂S-producing enzymes in the liver of rats under experimental nephropathy conditions. *Medical and Clinical Chemistry*, 1, 5-9. (Дисертантка провела експериментальні дослідження, опрацювала літературні джерела, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріали до друку).
5. **Ференчук Є.**, Геруш І.В. (2019) Вплив триденного введення глутатіону на метаболізм гідроген сульфід у печінці щурів за умов експериментальної нефропатії. *Укр.біофарм.журнал*, № 1 (58), с. 18-21. (Дисертантка провела експериментальні дослідження, опрацювала літературні джерела, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріали до друку).
6. **Ferenchuk Ye.**, Gerush I, Grigorieva N. (2020) Effect of glutathione on oxidant-antioxidant system and the content of hydrogen sulphide in the blood by experi-

mental nephropathy. *PharmacologyOnLine*, 1,113-120. (Дисертантка провела експериментальні дослідження, опрацювала літературні джерела, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріали до друку).

7. Деклараційний патент на корисну модель № 9668/ЗУ/20, Україна, № у 2019 11811 МПК (2020.01) А61В 5/00 А61К 31/00 А61Р 13/00 G09В 23/28 (2006.01) Спосіб корекції біохімічних показників сироватки крові при експериментальній нефропатії у щурів/ Геруш І.В., Григор'єва Н.П., Дікал М. В., **Ференчук Є.О.**, Чернюх О. Г.; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет" МОЗ України. (Дисертантка провела експериментальні дослідження та проаналізувала отримані результати).
8. **Ференчук Е.А.**, Коляник І.О. (2017) Влияние трехкратного введения экзогенного глутатиона на активность ферментов энергетического обмена в условиях нефропатии. XX международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (22 апреля 2017, Санкт-Петербург), Санкт-Петербург: СПбГУ, 2017, 580. (Дисертантка провела експериментальні дослідження, опрацювала літературні джерела, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріали до друку).
9. Gerush I., **Ferenchuk Ye.** (2017) Effects of 3 days glutathione introduction on the activities of antioxidant enzymes in the blood of rats with nephropathy. *8th Lviv-Lublin Conference of Experimental and Clinical Biochemistry* (18-20 September 2017, Poland), Lublin, 47. (Дисертантка провела експериментальні дослідження, опрацювала літературні джерела, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріали до друку).
10. Геруш І., **Ференчук Е.**, Коляник І. (2018) Влияние глутатиона на изменение активности ферментов дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов в условиях экспериментальной нефропатии. *Материалы 72-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с меж-*

дународным участием «Актуальные проблемы современной медицины» (Самарканд, 11-12 мая, 2018), 313. (Дисертантка провела експериментальні дослідження, опрацювала літературні джерела, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріали до друку).

11. Ferenchuk Ye.O., Gerush I.V., Koliyanik I.O., Bevzo V.V., Dikal M.V. (2018) Effect of 3 days glutathione introduction on energy metabolism in the liver mitochondria of rats with nephropathy. *Abstracts of the XI Parnas Conference – Young Scientists Forum, «Biochemistry and Molecular Biology for Innovative Medicine»* (Kyiv, 3–5 September 2018). *The Ukrainian Biochemical Journal*, 90, Special Issue, 97. (Дисертантка провела експериментальні дослідження, опрацювала літературні джерела, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріали до друку).

12. Ferenchuk Ye. (2019) Glutathione influence on biochemical indices of serum in experimental nephropathy. *Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», присвяченої 75-річчю БДМУ* (Чернівці, 11, 13, 18 лютого 2019 р.), Чернівці: Медуніверситет, 111.

9. Відсутність порушення академічної доброчесності в дисертаційній роботі. Комісією ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт теоретичного профілю, д.мед.н., професор Кривецький В.В.) проведено первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Ференчук Єлени Олександрівни на тему «Стан енергетичного метаболізму та системи обміну гідроген сульфідом за умов експериментальної нефропатії і застосування глутатіону» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Antiplagiarism». Перевірка засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (79 %), що дозволяє

стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в дисертації у контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

10. Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових недоліків щодо змісту і оформлення дисертації Ференчук Єлени Олександрівни на тему «Стан енергетичного метаболізму та системи обміну гідроген сульфїду за умов експериментальної нефропатії і застосування глутатїону» немає. Окремі технічні та стилістичні зауваження не носять принципового характеру та не знижують наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

11. Відповідність дисертації п.10 «Вимоги до рівня наукової квалїфікаційної роботи» Постанови Кабїнету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії».

Дисертація побудована відповідно до сучасних вимог із оформлення дисертацій, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 та Постановою Кабїнету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії».

Дисертація Ференчук Єлени Олександрівни на тему «Стан енергетичного метаболізму та системи обміну гідроген сульфїду за умов експериментальної нефропатії і застосування глутатїону» є завершеною, особисто виконаною квалїфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати проведених досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання в галузі біології – біохїмія: дослідження показників стану енергетичного метаболізму, оксидантно-антиоксидантної системи та обміну гідроген сульфїду в печїнці та крові щурів за умов фізіологічної норми, нефропатії та впливу екзогенного глутатїону.

Висновок

За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також за оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) робота Ференчук Є. О. на тему «Стан енергетичного метаболізму та системи обміну гідроген сульфідом за умов експериментальної нефропатії і застосування глутатіону» відповідає п. 10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи», «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія» (03.00.04 – біохімія) в галузі знань 09 «Біологія», і рекомендується до офіційного захисту.

РЕКОМЕНДАЦІЇ:

Комісія рекомендує Ректору ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» клопотати перед МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для проведення захисту дисертації Ференчук Єлени Олександрівни у складі:

Голова:

- доктор біологічних наук, професор **Швець Валентин Іванович**, професор кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" МОЗ України, м.Чернівці.

Опоненти:

- доктор біологічних наук, професор **Фіра Людмила Степанівна**, завідувач кафедри фармації ННІ післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", м. Тернопіль.

- доктор біологічних наук, професор **Фоменко Ірина Степанівна**, професор кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів.

Рецензенти:

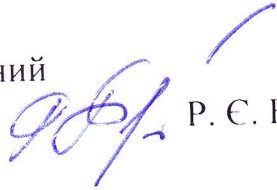
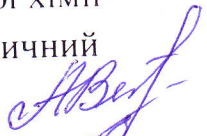
- доктор медичних наук, професор **Булик Роман Євгенович**, завідувач кафедри медичної біології та генетики ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.
- кандидат біологічних наук **Велика Алла Ярославівна**, асистент кафедри медичної та фармацевтичної хімії ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

Проректор з наукової роботи
доктор медичних наук, професор



О.І. Іващук

Рецензенти:

- Завідувач кафедри медичної біології та генетики ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", доктор медичних наук, професор  Р. Є. Булик
- Асистент кафедри медичної та фармацевтичної хімії ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", кандидат біологічних наук  А.Я. Велика