

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U001548

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 07-05-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Матяш Олександр Романович

2. Oleksandr Matiash

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Медицина

Дата захисту: 25-06-2025

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 8797

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.35.45, 76.01.79.05, 76.03.31, 76.03.02, 76.31.32

Тема дисертації:

1. Роль гідроген сульфїду в патогенезі та корекції ураження серця за алкогольної кардіоміопатії (експериментальне дослідження).
2. The role of hydrogen sulfide in the pathogenesis and correction of heart damage in alcoholic cardiomyopathy (Experimental study).

Реферат:

1. Дисертація присвячена вирішенню актуального наукового завдання - на основі встановлення ролі сигнальної системи гідроген сульфїду (H₂S) в механізмах розвитку алкогольного ураження серця патогенетично обґрунтувати нові підходи до метаболічної кардіопротекції шляхом застосування неорганічного донору H₂S натрій гідрогенсульфїду (NaHS). Для відтворення моделі алкогольного ураження серця експериментальним тваринам інтрагастрально вводили 20 % водний розчин етанолу в дозі 8 г/кг маси тіла/добу протягом 90 діб. Надлишок та дефіцит H₂S в організмі створювали шляхом використання модуляторів обміну H₂S - неорганічного донору H₂S натрій гідрогенсульфїду (NaHS) та пропаргілгліцину - інгібітору H₂S-синтезуючого ензиму цистатіонін- β -ліази. За допомогою проведеного комплексного

дослідження ролі сигнальної системи гідроген сульфід (H₂S) в механізмах розвитку алкогольного ураження серця, оцінено роль модуляторів обміну H₂S в розвитку біохімічних та морфологічних порушень у міокарді за тривалої алкоголізації. Встановлено, що експериментальна алкогольна кардіоміопатія супроводжується порушеннями метаболізму H₂S в серці: зменшенням вмісту H₂S (на 36,0 %, p<0,05, відносно контролю) на тлі вірогідного зниження активності ензиматичного синтезу H₂S за участі цистатіонін- β -ліази (на 24,0 %, p<0,05), цистеїнамінотрансферази/3-меркаптопіруват-сульфуртрансферази (на 26,0 %, p<0,05), посиленням окиснювальної деградації H₂S (на 47,7 %, p<0,05) та пригніченням активності його депонування у складі персульфідів за участі тіоредоксинредуктази (на 32,0 %, p<0,05). Використання NaHS зменшує ініційовані тривалою алкоголізацією розлади обміну H₂S в серці – зростає рівень H₂S (на 31,1 %, p<0,05, відносно нелікованих тварин), активності цистатіонін- β -ліази (на 20,0 %, p<0,05), цистеїнамінотрансферази/3-меркаптопіруватсульфуртрансферази (на 22,1 %, p<0,05), знижується окиснювальна деградація H₂S (на 37,0 %, p<0,05) та збільшується активність тіоредоксинредуктази (на 29,7 %, p<0,05). В той же час пропаргілгліцин поглиблює пертурбації в системі гідроген сульфід на тлі алкогольної кардіоміопатії (зменшується вміст H₂S, активності H₂S-синтезуючих ензимів та тіоредоксинредуктази на 16,8-26,2 %, p<0,05, та зростає швидкість утилізації H₂S на 23,8 %, p<0,05, відносно нелікованих тварин). Доповнено існуючі уявлення про вплив тривалого вживання алкоголю на динаміку біохімічних маркерів стану міокарду: у тварин було виявлено вірогідні ознаки цитолізу кардіоміоцитів (зростають сироваткові активності КФК, АЛТ та АСТ на 20,9-65,0 %, p<0,05, відносно контролю), запальної реакції (збільшується рівень TNF- α на 70,2 %, p<0,05) та апоптотичної загибелі клітин (зростає рівень каспази-3 в 5,2 рази, p<0,05), що супроводжувалось активацією вільнорадикального окиснення ліпідів й окисної модифікації протеїнів (збільшуються рівні малонового діальдегіду та карбонільних груп білків в 2,5-2,7 рази, p<0,05), дисбалансом в системі про-та антиоксидантів (зростає активність НАДФН-оксидази на 81,5 %, p<0,05, та зменшується активність супероксиддисмутази на 36,8 %, p<0,05), розвитком ендотеліальної дисфункції (знижується активність ендотеліальної ізоформи NO-синтази на 40,0 %, p<0,05) та нітрозативного стресу (зростає активність індукбельної ізоформи NO-синтази на 94,4 %, p<0,05). Всі ці зміни тісно корелювали з порушеннями обміну гідроген сульфід в серці ($r_s = |0,56-0,84|$, p<0,05). Продемонстровано, що застосування модуляторів обміну H₂S спричиняє різновекторний вплив на патохімічні порушення, індуковані тривалим введенням етанолу. Так, введення NaHS на тлі алкогольної кардіоміопатії супроводжується протизапальною (зменшується рівень TNF- α на 29,6 %, p<0,05, відносно нелікованих тварин), антиапоптотичною (знижується рівень каспази-3 на 59,8 %, p<0,05), цитопротекторною (зменшується активності КФК, ЛДГ та АСТ в сироватці крові на 20,3-26,5 %, p<0,05), ендотеліотропною (зростає активність ендотеліальної NO-синтази на 36,4 %, p<0,05), антинітрозативною (знижується активність індукбельної NO-синтази на 26,1 %, p<0,05) та антиоксидантною (зменшуються рівні малонового діальдегіду, карбонільних груп білків, активність НАДФН-оксидази на 23,3-50,1 %, p<0,05, та зростає активність супероксиддисмутази на 38,0 %, p<0,05) активностями в серці щурів. Натомість, пропаргілгліцин потенціює ініційовані тривалою алкоголізацією міокардіальні біохімічні порушення (наприклад, вміст TNF- α та каспази-3 зростають на 27-46 %, p<0,05, активність ендотеліальної NO-синтази зменшується на 21,0 %, p<0,05, а індукбельної ізоформи зростає на 32,8 %, p<0,05 відносно нелікованих тварин). Проведення біохімічних, імуноферментних та гістологічних досліджень дозволило поглибити існуючі уявлення про патохімічні механізми розвитку алкогольного ураження серця, та запропонувати нові підходи до фармакокорекції алкогольної кардіоміопатії.

2. This dissertation addresses an actual scientific problem - by establishing the role of the hydrogen sulfide (H₂S) signaling system in the mechanisms of alcohol-induced heart damage, it aims to substantiate new approaches to metabolic cardioprotection through the use of an inorganic H₂S donor, sodium hydrogen sulfide (NaHS). To model alcohol-induced heart damage, experimental animals were administered a 20% aqueous ethanol solution intragastrically at a dose of 8 g/kg body weight per day for 90 days. Excess or deficiency of H₂S in the body was induced using modulators of H₂S metabolism – an inorganic H₂S donor (sodium hydrogen sulfide, NaHS) and propargylglycine, an inhibitor of the H₂S-synthesizing enzyme cystathionine- β -lyase. A comprehensive study was conducted on the role of the hydrogen sulfide (H₂S) signaling system in the mechanisms of alcohol-induced heart

damage, evaluating the impact of H₂S metabolism modulators on the development of biochemical and morphological disturbances in the myocardium during prolonged alcohol consumption. It was established that experimental alcoholic cardiomyopathy is accompanied by disruptions in H₂S metabolism in the heart, including a decrease in H₂S content (by 36.0%, $p < 0.05$, compared to control) against the background of a significant reduction in enzymatic H₂S synthesis involving cystathionine- β -lyase (by 24.0%, $p < 0.05$), cysteine aminotransferase/3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (by 26.0%, $p < 0.05$), an increase in oxidative degradation of H₂S (by 47.7%, $p < 0.05$), and suppression of its deposition in persulfides via thioredoxin reductase (by 32.0%, $p < 0.05$). The use of NaHS mitigates the disturbances in H₂S metabolism in the heart induced by prolonged alcohol consumption. Specifically, it increases H₂S levels (by 31.1%, $p < 0.05$, compared to untreated animals), enhances the activity of cystathionine- β -lyase (by 20.0%, $p < 0.05$) and cysteine aminotransferase/3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (by 22.1%, $p < 0.05$), reduces oxidative degradation of H₂S (by 37.0%, $p < 0.05$), and increases thioredoxin reductase activity (by 29.7%, $p < 0.05$). At the same time, propargylglycine exacerbates the disturbances in the hydrogen sulfide system in alcoholic cardiomyopathy by reducing H₂S content, H₂S-synthesizing enzyme activities, and thioredoxin reductase activity (by 16.8–26.2%, $p < 0.05$) while increasing the rate of H₂S utilization (by 23.8%, $p < 0.05$) compared to untreated animals. The existing understanding of the effects of prolonged alcohol consumption on the dynamics of biochemical markers of myocardial condition has been expanded. In experimental animals, significant signs of cardiomyocyte cytolysis were observed, including an increase in serum activities of CK, ALT, and AST by 20.9–65.0% ($p < 0.05$, compared to control), an inflammatory response characterized by a 70.2% increase in TNF- α levels ($p < 0.05$), and apoptotic cell death, as indicated by a 5.2-fold rise in caspase-3 levels ($p < 0.05$). These changes were accompanied by the activation of free radical lipid oxidation and oxidative protein modification, with malondialdehyde and protein carbonyl group levels increasing 2.5–2.7 times ($p < 0.05$). Additionally, there was an imbalance in the pro- and antioxidant system, reflected in an 81.5% increase in NADPH oxidase activity ($p < 0.05$) and a 36.8% decrease in superoxide dismutase activity ($p < 0.05$). The development of endothelial dysfunction was evidenced by a 40.0% decrease in endothelial NO synthase isoform activity ($p < 0.05$), along with nitrosative stress, indicated by a 94.4% increase in inducible NO synthase isoform activity ($p < 0.05$). All these changes closely correlated with disruptions in hydrogen sulfide metabolism in the heart ($r_s = |0.56-0.84|$, $p < 0.05$). It has been demonstrated in detail that the use of H₂S metabolism modulators exerts diverse effects on the pathochemical disturbances induced by prolonged ethanol administration. Specifically, NaHS administration in the context of alcoholic cardiomyopathy exhibits anti-inflammatory (TNF- α level decreases by 29.6%, $p < 0.05$, compared to untreated animals), anti-apoptotic (caspase-3 level decreases by 59.8%, $p < 0.05$), cytoprotective (CK, LDH, and AST activities in blood serum decrease by 20.3–26.5%, $p < 0.05$), endothelial-supporting (endothelial NO synthase activity increases by 36.4%, $p < 0.05$), anti-nitrosative (inducible NO synthase activity decreases by 26.1%, $p < 0.05$), and antioxidant effects (levels of malondialdehyde, protein carbonyl groups, and NADPH oxidase activity decrease by 23.3–50.1%, $p < 0.05$, while superoxide dismutase activity increases by 38.0%, $p < 0.05$) in the hearts of rats. In contrast, propargylglycine exacerbates alcohol-induced myocardial biochemical disturbances, as evidenced by an increase in TNF- α and caspase-3 levels by 27–46% ($p < 0.05$), a decrease in endothelial NO synthase activity by 21.0% ($p < 0.05$), and an increase in inducible NO synthase isoform activity by 32.8% ($p < 0.05$) compared to untreated animals.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Волощук, Н. І., Руденко, К. В., Матяш, О. Р., & Денисюк, О. М. (2022). Патобіохімічні аспекти алкогольної кардіоміопатії. Роль гідроген сульфїду в механізмах кардіоцитопротекції (огляд літератури). Запорізький медичний журнал, 24, 2(131), 219-229. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.242826>
- 2. Матяш, О.Р., & Волощук, Н.І. (2024). Метаболізм гідроген сульфїду в серці щурів та його зв'язок з маркерами кардіоцитолізу за алкогольної кардіоміопатії. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»), 11(45), 1955-1964. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-11\(45\)-1955-1963](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-11(45)-1955-1963)
- 3. Матяш, О. Р., & Волощук, Н. І. (2024). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на біохімічні механізми ураження міокарду за алкогольної кардіоміопатії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, №4, С. 116-122. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14970>
- 4. Матяш, О. Р., & Волощук, Н. І. (2024). Вплив донору гідроген сульфїду на гістологічні зміни серця щурів за алкогольної кардіоміопатії. Морфологія, 18(4), 76-80. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.4.76-80>
- 5. Матяш, О. Р., & Волощук, Н. І. (2024). Роль гідроген сульфїду в біохімічних механізмах ураження міокарду за алкогольної кардіоміопатії. Вісник медичних та біологічних досліджень, 6(4), 16-22. <https://doi.org/10.61751/bmbr/4.2024.16>
- 6. Матяш, О. Р. (2022). Вплив ресвератролу та кверцетину на метаболізм гідроген сульфїду в міокарді щурів та показники кардіоцитолізу за експериментальної алкогольної кардіоміопатії. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Фітофармакологія нирок, печінки та обміну речовин», м. Харків, 19-20 травня 2022 р. (с. 71-72).
- 7. Matiash, O. R. & Voloshchuk, N. I. (2024). Effect of hydrogen sulfide donor on histological changes in the heart of rats with alcoholic cardiomyopathy. Теорія та практика сучасної морфології : матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 р. Дніпро: ДДМУ. (с. 91-92).
- 8. Матяш, О. Р. & Волощук, Н. І. (2024). Метаболізм гідроген сульфїду в серці щурів за алкогольної кардіоміопатії. Materials of the scientific and practical conference of young scientists with international participation "Current issues of pharmacology and medicinal toxicology", Kyiv, Ukraine – Kraków, Poland, 25th to 26th of September. Фармакологія та лікарська токсикологія, 18(3). (с. 224-225).
- 9. Матяш, О. Р. & Волощук, Н. І. (2024). Морфологічні зміни в міокарді щурів з експериментальною алкогольної кардіоміопатією на тлі введення донора гідроген сульфїду. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Експериментальна та клінічна фармакологія», присвяченої 100-річчю кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 23-24 жовтня 2024 р. (с. 58-60).

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Волощук Наталія Іванівна
2. Natalia I. Voloshchuk

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-0166-9676

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Беленічев Ігор Федорович

2. Igor Belenichev

Кваліфікація: д.б.н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Непорада Каріне Степанівна

2. Karine Neporada

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5430-346X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченка, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Таран Ілля Васильович

2. Ilya V. Taran

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пашинська Ольга Степанівна

2. Pashinska Olga Stepanovna

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Мельник Андрій Володимирович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Мельник Андрій Володимирович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Гребенюк Дмитро Ігорович

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна