# РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента ЗВО кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова **Денисюк Ольги Миколаївни** на дисертаційну роботу здобувачки ступеня доктора філософії **Романенко Ірини Володимирівни** на тему **«Механізми ушкодження тканин печінки й нирок за експериментального гострого алкогольного ураження та шляхи метаболічної корекції»**, представлену до захисту у разову ВНМУ ім. М.І. Пирогова ДФ 05.600.113, що утворена згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 204 від 29 грудня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 7 від 28 грудня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

## 1. Ступінь актуальності обраної теми

На сьогоднішній день алкоголізм є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем. Так, за даними ВООЗ, щороку в світі від шкідливого вживання алкоголю помирає понад 3 мільйони людей. За даними Національної ради з питань охорони здоров'я, в нашій країні поширеність хронічного алкоголізму відповідає параметрам епідемії, оскільки кожного року від алкоголізму помирають понад 40 тисяч українців. При цьому спостерігається небезпечна тенденція до зростання зловживанням алкоголем. Особливо сприйнятливим до етанол-індукованого пошкодження є печінка, адже вона є основним місцем метаболізму алкоголю в організмі. Її ураження можуть бути у вигляді алкогольний стеатозу, алкогольного гепатиту, алкогольного фіброзу та алкогольного цирозу. Також етиловий спирт є важливим етіологічним фактором ураження нирок, з розвитком алкогольної нефропатії та ниркової недостатності. Механізми алкогольного ураження різноманітні і пов'язані як з прямим токсичним ураженням етанолу на тканини, так і з розвитком цілої низки біохімічних, патофізіологічних та патоморфологічних процесів. Це результат складної взаємодії між продуктами метаболізму етанолу, запальними та імунними реакціями, оксидативним стресом, процесами фіброгенезу,

порушеннями регенерації клітин печінки та нирок. Однак, питання молекулярних механізмів розвитку гепато- і нефротоксичної дії алкоголю залишається до кінця не вирішеним. Останнім часом все більше уваги приділяється ролі системи гідроген сульфіду в регуляції фізіологічних процесів в організмі та при виникненні патології. Відомо, що він відіграє життєво важливу роль у регуляції основних фізіологічних процесів в печінці та нирках і його експресія порушується при виникненні патологічних процесів в них. Тому використання засобів, що стимулюють його утворення в організмі, може стати основою ефективної фармакотерапії ураження печінки та нирок, в тому числі викликаної алкоголізмом. Саме вирішенню цього актуального питання присвячене дисертаційне дослідження Романенко Ірини Володимирівни на тему «Механізми ушкодження тканин печінки й нирок за експериментального гострого алкогольного ураження та шляхи метаболічної корекції».

**2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні. Дисертанткою проведено ґрунтовний інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел стосовно зазначеної проблеми, що дозволило чітко і коректно сформулювати мету дослідження: оцінити роль інсуліноподібного фактора росту (IGF-1) та гідроген сульфіду ($H_2S$) в механізмах гострого алкогольного ураження тканин печінки та нирок і на цій основі обґрунтувати нові шляхи метаболічної гепато- та нефропротекції. Для реалізації цієї мети було сформульовано 5 завдань, для вирішення яких використано біохімічні (рівні $H_2S$, МДА, креатиніну, білку, тригліцеридів, швидкість утилізації $H_2S$, активності цистатіонін-γ-ліази, СОД, АЛТ, ГГТП), імуноферментні (рівні IGF-1 та TNFα), цитофлуориметричні (параметри клітинного циклу) та морфологічні (гістологічні зміни печінки та нирок) методи дослідження. Отримані результати опрацьовані з використанням методів математичного статистичного аналізу. Після ретельного узагальнення та аналізу отриманих даних сформульовані основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи, які є логічними та відповідають поставленим завданням.

Отримані результати повністю викладені в опублікованих працях. За

темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, в т.ч. 7 статей у фахових наукових виданнях України категорії Б (одна з них у виданні, віднесеному до наукометричної бази Web of Science), 1 стаття у фаховому періодичному іноземному виданні (Польща), 1 патент України на корисну модель, 7 тез у матеріалах наукових форумів, що свідчить про апробацію матеріалів дисертації в повній мірі.

**3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях**

В дисертаційній роботі представлено результати оригінальних досліджень, які поглиблюють існуючі уявлення стосовно ролі сигнальних молекул IGF-1 та $H_2S$ в реалізації токсичної дії етанолу на тканини печінки й нирок, а також в механізмах гепато- та нефропротекторних ефектів кверцетину й донору гідроген сульфіду.

Вперше встановлено, що гостре алкогольне ураження печінки та нирок супроводжується вірогідним зростанням в сироватці крові рівня IGF-1 та зміною метаболізму $H_2S$ в тканинах, а саме формуванням дефіциту $H_2S$ на тлі незміненої $H_2S$-продукуючої активності цистатіонін-γ-ліази та збільшення швидкості окиснювальної деградації $H_2S$. Також з'ясовано, що за даних умов експерименту відмічаються порушення клітинного циклу в печінці та нирках: зростає активність апоптозу, збільшується частка клітин у синтетичній фазі та вірогідно не змінюється кількість клітин у постсинтетичній фазі та мітозі, розвивається блок проліферації, що супряжено зі зменшенням вмісту $H_2S$ в тканинах та збільшенням сироваткового рівня IGF-1.

Також авторкою встановлено, що алкоголь-індуковані патохімічні та гістологічні зміни в печінці та нирках (виразність цитолізу гепатоцитів, холестазу, жирового гепатозу, пошкодження канальцевого апарату нирок, запалення та оксидативний стрес) чітко асоціюються зі змінами рівнів IGF-1 в сироватці крові та $H_2S$ в тканинах, а застосування метаболічних коректорів з різною ефективністю стримує розвиток цих патологічних процесів. Так, застосування кверцетину за умов експериментального гострого алкогольного

ураження вірогідно не змінює виразність жирового гепатозу, не впливає на показник блоку проліферації клітин печінки й нирок та сироватковий рівень IGF-1, співставляється з NaHS за впливом на протеосинтез й активність цитолізу в печінці, а також поступається NaHS за протизапальною, антиоксидантною, антихолестатичною, тубулопротекторною активністю та впливом на систему $H_2S$. Проте використання кверцетину у поєднанні з NaHS за даних умов експерименту забезпечує більш ефективну корекцію цитолізу гепатоцитів, холестазу, тубулярних розладів, запалення, оксидативного стресу, апоптозу та регенераторних процесів в печінці та нирках, що тісно асоціюється зі стимулюючим впливом на сигнальні системи IGF-1 та $H_2S$.

В роботі вирішено всі поставлені завдання, проведений всебічний аналіз отриманих експериментальних даних, на основі якого сформульовані повні і науково обґрунтовані висновки. По кожному із поставлених завдань опубліковані статті та тези, в яких викладені основні положення, отримані результати та висновки дисертаційної роботи.

**4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційне дослідження проведено відповідно до планів наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та є фрагментом двох планових НДР кафедри патологічної фізіології ім. М. І. Пирогова «Вплив гуморальних факторів на механізми розвитку патологічних процесів у печінці, спричинених дією екзо- та ендогенних чинників, та при їх корекції» (№ державної реєстрації 0116U007973, 2017-2021 рр.) та «Патофізіологічні та молекулярні механізми ураження внутрішніх органів за дії екзо- та ендогенних чинників та шляхи їх медикаментозної корекції» (№ держреєстрації 0123U101518). Дисертантка є співвиконавцем вказаних тем.

Дисертаційне дослідження проведене у відповідності з коректно побудованим експериментальним дизайном та з використанням адекватного поставленим завданням методологічного комплексу, що відповідає загальним принципам наукових досліджень. Отримані результати, положення та висновки

ґрунтуються на достатній кількості експериментального матеріалу і логічно випливають з поставлених завдань дослідження. Експериментальне дослідження проведено відповідно до біоетичних принципів досліджень для хребетних тварин, про що свідчить висновок комісії з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова, експериментальні групи сформовані коректно, що дозволило провести їх статистичне порівняння з використанням загальноприйнятих методів для цього типу досліджень. Отже, отримані результати, наукові положення та висновки є значущими і науково обґрунтованими.

**5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Дисертантка продемонструвала високий рівень виконання поставленого наукового завдання та досконало оволоділа методологією наукової роботи. Для кожного завдання підібрані оптимальні підходи і проведено експерименти, які дозволили отримати максимальну кількість даних. Дисертанткою проведено патентно-інформаційний пошук відповідно до теми дослідження, аналіз вітчизняних і зарубіжних наукових літературних джерел та оформлений огляд літератури, самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено дизайн дослідження. Дисертанткою опановані методи запланованих досліджень, самостійно проведена статистична обробка отриманих результатів та оформлено дисертацію. Дисертаційна робота написана на високому науковому рівні і демонструє отримання кваліфікації, необхідної для сучасного дослідника.

**6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

Дослідження є важливим для теоретичної і практичної медицини, оскільки результати проведених досліджень розширюють сучасні дані щодо окремих ланок патогенезу гострого алкогольного ураження печінки та нирок, а саме ролі IGF-1 та системи $H_2S$. Поряд з цим в роботі обґрунтовані нові підходи щодо метаболічної гепато- та нефропротекції за гострого алкогольного ураження: показано доцільність застосування донору $H_2S$ з метою потенціювання гепато-

та нефропротекторних властивостей кверцетину. Практичне значення результатів дослідження підтверджується 1 патентом України на корисну модель (№ 108687). Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічний процес кафедр патологічної фізіології, медичної та біологічної хімії, фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету, кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри клінічної медицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т.Г. Шевченка

**7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Отримані результати дисертаційної роботи рекомендується надалі впроваджувати до використання у науковий та навчальний процес кафедр медико-біологічного профілю закладів вищої освіти України та в роботу науково-дослідних лабораторій.

**8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

За результатами перевірки дисертації на плагіат програмним засобом «StrikePlagiarism.com» плагіату, самоплагіату та фальсифікації даних не виявлено, рівень оригінальності становить 82,4 %. Отже, при виконанні дисертаційного дослідження та написанні роботи порушень принципів академічної доброчесності не було.

**9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертація **Романенко Ірини Володимирівни** на тему: **«Механізми ушкодження тканин печінки й нирок за експериментального гострого алкогольного ураження та шляхи метаболічної корекції»**, що представлена

на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною є самостійною науковою працею, містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати поставлені завдання, які полягали у встановленні ролі інсуліноподібного фактора росту (IGF-1) та гідроген сульфіду ($H_2S$) в механізмах гострого алкогольного ураження тканин печінки й нирок та обґрунтуванні нових підходів метаболічної гепато- та нефропротекції шляхом застосування кверцетину в поєднанні з донором $H_2S$.

За своєю актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених задач, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам постанови КМУ «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», № 44 від 12 січня 2022 р., оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження ступеня доктора філософії, а її авторка **Романенко Ірина Володимирівна** заслуговує присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент
к. мед. н., доцент ЗВО
кафедри фармакології
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова Ольга ДЕНИСЮК