

## РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора ЗВО кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова **Півторак Катерини Володимирівни** 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.

У всьому світі алкоголь становить причину 7,6 % смертей серед чоловіків і 4,0 % смертей серед жінок. Алкоголь — це токсин, який шкідливо впливає на багато органів та відіграє роль у розвитку понад 200 хвороб і типів травм. Оскільки основним місцем метаболізму алкоголю у людини є печінка, тому саме цей орган в найбільшій мірі потерпає від токсичної дії етанолу. Серед причин випадків смерті від алкоголю пов'язаних із печінкою наявні і цироз, і алкогольний гепатит, і гепатоцелюлярна карцинома. Нирки як орган екскреції також чутливий до дії етанолу. Отруйна дія етанолу може спровокувати розвиток алкогольного токсичного некронефроза. Відбувається руйнування проксимальних відділів каналців нирок, що порушує їх фільтраційну і екскреторну функції.

Гепато-та нефротоксична дія алкоголю реалізується через різноманітні механізми: оксидативний стрес, запалення, апоптоз, порушення ліпідного обміну, фіброгенез. Надзвичайно актуальним є вивчення патогенезу

алкогольного ураження печінки і нирок, винайдення потенційних молекул-мішеней, діючи на які можна уникнути або зменшити ступінь ураження тканин.

Однією із важливих сигнальних систем, яка залучена до регуляції процесів регенерації, апоптозу, проліферації клітин печінки та нирок є інсуліноподібний фактор росту, який приймає участь в численних метаболічних процесах в печінці та нирках, зокрема, активує протеосинтез та ліполіз в печінці, зменшує чутливість рецепторів до інсуліну в печінці, стимулює клубочкову фільтрацію, реабсорбцію води, іонів натрію, фосфат-аніонів та синтез кальцитріолу в нирках, виявляє антиоксидантну та цитопротекторну дії. Також проводяться інтенсивні дослідження щодо вивчення ролі сигнальної системи гідроген сульфід у регуляції функцій печінки та нирок в нормі та при патології. Дотепер залишається невивченим питання щодо залученості системи інсуліноподібного фактора росту та гідроген сульфід до гострого алкогольного ураження печінки й нирок.

Тому дисертаційна робота Романенко Ірини Володимирівни присвячена вирішенню актуального наукового завдання сучасної медицини, що полягає у встановленні ролі інсуліноподібного фактора росту та гідроген сульфід у механізмах гострого алкогольного ураження тканин печінки й нирок та обґрунтуванні нових підходів до метаболічної гепато- та нефропротекції шляхом застосування кверцетину в поєднанні з донором гідроген сульфід є своєчасною актуальною не лише для теоретичної, а і для практичної медицини.

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

Дисертація є завершеною науково-дослідною працею, що виконана на сучасному науковому рівні. Науковий текст викладено логічно, коректно підібрані аргументи, доведені висновки, дібрані мовно-стилістичні засоби наукового стилю українською мовою. Кожен з розділів власних досліджень підкріплений публікаціями в рецензованих журналах високого рівня. Наукові положення роботи повністю викладено у 16 наукових працях, із них 7 статей у

фахових наукових виданнях України категорії Б (у тому числі одна – 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.

Результати дослідження були представлені на численних вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях та з'їздах. Науковий рівень дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій відповідає високим критеріям ступеня доктора філософії.

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

В дисертаційній роботі поглиблені уявлення щодо ролі сигнальних молекул інсуліноподібного фактора росту (IGF-1) та гідроген сульфїду (H<sub>2</sub>S) в реалізації токсичної дії етанолу на тканини печінки й нирок, а також в механізмах гепато- та нефропротекторних ефектів кверцетину й донору гідроген сульфїду.

Вперше встановлено, що гостре алкогольне ураження печінки та нирок супроводжується вірогідним зростанням в сироватці крові рівня IGF-1 та зміною метаболізму H<sub>2</sub>S в тканинах, а саме формуванням дефіциту H<sub>2</sub>S на тлі незміненої H<sub>2</sub>S-продукуючої активності цистатіонін-γ-ліази та збільшення швидкості окиснювальної деградації H<sub>2</sub>S. З'ясовано, що на тлі гострого алкогольного ураження 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<sub>2</sub>S в тканинах та збільшенням сироваткового рівня IGF-1.

Дисертанткою встановлено, що застосування метаболічних коректорів з різною ефективністю стримує розвиток патологічних змін в печінці та нирках. Використання кверцетину за 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<sub>2</sub>S.

Вперше показано, що використання кверцетину у поєднанні з NaHS за гострого алкогольного ураження 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<sub>2</sub>S.

В дисертаційній роботі патогенетично обґрунтовано та морфологічно доведено доцільність використання кверцетину у поєднанні з NaHS з метою корекції пошкоджень печінки та нирок за умов гострого ушкодження етанолом. Проведені експериментальні дослідження можуть слугувати теоретичним підґрунтям для проведення подальших клінічних досліджень з метою оптимізації патогенетичної терапії при гострому алкогольному ураженні органів.

Структура друкованих робіт містить аналіз та висновки за темою дослідження, викладення основного матеріалу представлене з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів, вказані перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

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

Дисертаційна робота Романенко І.В. виконана на сучасному науковому рівні та базується на експериментальних дослідженнях, в яких використано 116 білих нелінійних лабораторних статевозрілих щурів - самців з масою 120-130 г. Сформовані авторкою групи спостережень відповідають вимогам репрезентативності та відтворюваності. Сучасні методи, що були використані в дослідженні, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи, які сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень та висновках. Дослідження проведені на високому рівні, їх

результати обґрунтовані, інформативність та достовірність статистично доведена. Висновки логічно відображають встановлені авторкою закономірності.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційної роботи ґрунтується на достатньому обсязі первинних джерел інформації та матеріалів власних досліджень, сучасній статистичній обробці власних даних, оприлюднених у наукових публікаціях.

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

Романенко І.В. продемонструвала навички вільного оволодіння методологією наукової діяльності, адже самостійно склала план дослідження з добром сучасних методів дослідження (біохімічних, імуноферментних, цитофлуориметричних, морфологічних), що забезпечило вирішення поставлених завдань, провела літературний та патентно-інформаційний пошук; підбір матеріалу для досліджень, та їх поділ на групи дослідження, провела експеримент та виконала всі етапи аналітичної обробки матеріалу, узагальнила отримані результати, вела первинну документацію. Здобувачкою проведений статистичний аналіз, на підставі якого підготовлені до друку всі наукові публікації, написані розділи та сформульовані основні наукові положення дисертаційної роботи, які виносяться на захист. У друкованих у співавторстві публікаціях участь дисертантки є визначальною, їй належать матеріали і висновки.

Усе вищеперераховане дозволяє стверджувати, що Романенко І.В. набула компетенцій науково-дослідної діяльності.

#### **б) Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Теоретичне значення роботи полягає в тому, що авторка доповнила та поглибила існуючі уявлення щодо ролі IGF-1 та H<sub>2</sub>S-сигнальної системи в біохімічних механізмах пошкодження та регенерації тканин печінки та нирок за

гострого алкогольного ураження, а також експериментально обґрунтувала необхідність використання донорів гідроген сульфідів для підвищення ефективності гепато- та нефропротекторної дії кверцетину.

Практичне значення роботи полягає в обґрунтованні нових підходів щодо метаболічної гепато- та нефропротекції за гострого алкогольного ураження.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедр медичної та біологічної хімії, патологічної фізіології, фармакології Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова; кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету; 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.**

Результати дисертації доцільні до застосування у навчально- методичній та науковій роботі кафедр патологічної фізіології, фармакології, клінічної фармакології, токсикології, біологічної хімії та інших кафедр вищих медичних навчальних закладів.

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

Рукопис дисертації Романенко Ірини Володимирівни на тему: «Механізми ушкодження тканин печінки й нирок за експериментального гострого алкогольного ураження та шляхи метаболічної корекції» перевірено на плагіат програмним засобом «StrikePlagiarism.com». Рівень оригінальності склав 82,4 %.

Виходячи із вищевикладеного, дисертантка є ерудованим науковцем, який в своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота **Романенко Ірини Володимирівни** на тему: **«Механізми ушкодження тканин печінки й нирок за експериментального гострого алкогольного ураження та шляхи метаболічної корекції»** є завершеною науково-дослідною роботою, в якій вирішені завдання встановлення нових механізмів пошкодження тканин печінки й нирок щурів за умов гострого алкогольного ураження, та обґрунтовано доцільність оптимізації фармакотерапії з метою покращення гепато- та нефропротекції.

Дисертаційна робота за методичним рівнем, актуальністю теми, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти та науки України № 40 від 12.01.17 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про 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

професорка ЗВО кафедри клінічної фармації  
та клінічної фармакології

Вінницького національного медичного

університету ім. М. І. Пирогова,

докторка медичних наук, професорка

Катерина ПІВТОРАК