# ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора**
**НЕПОРАДИ КАРІНЕ СТЕПАНІВНИ,**
**завідувача кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, на дисертаційну роботу**
**РОМАНЕНКО ІРИНИ ВОЛОДИМИРІВНИ**
**«Механізми ушкодження тканин печінки й нирок за експериментального гострого алкогольного ураження та шляхи метаболічної корекції», представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.113 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, що утворена згідно наказу № 204 від 29 грудня 2023 року для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»**

**Актуальність теми дисертаційного дослідження.**

За даними соціологічної групи Рейтинг 66 % опитаних українців вживають алкогольні напої: 33 % вживають його рідше, ніж раз на місяць, 26 % - кілька разів на місяць, 7 % - кілька разів на тиждень, 1 % - кожного дня. Щороку через алкоголізм в Україні помирає понад 40 тисяч людей, за даними ВООЗ зловживання алкоголем спричиняє три мільйони смертей на рік у всьому світі. Алкоголь-індукована смертність посідає третє місце у структурі причин смерті від захворювань органів травлення у світі.

Всесвітньо визнано, що звичне вживання алкогольних напоїв збільшує ризик розвитку серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань, злоякісних новоутворень та алкогольної хвороби печінки. У розвитку патологічних змін етанол-індукованого ураження печінки й нирок провідну роль відіграють різноманітні механізми: оксидативний стрес, запалення, апоптоз, порушення ліпідного обміну, фіброгенез та ін. Враховуючи патогенетичні ланки розвитку алкогольної хвороби, з метою фармакокорекції уражень печінки та нирок широко використовується поліфенольні сполуки, в тому числі кверцетин, який пригнічує продукцію активних

форм кисню, посилює антиоксидантний захист, виявляє антиапоптотичні, протизапальні та ендотеліотропні властивості.

Дисертація присвячена вирішенню актуального наукового завдання сучасної медицини, що полягає у обґрунтуванні ролі соматомедіну -С та гідроген сульфіду в механізмах гострого етанол-індукованого ураження печінки й нирок та на їх підставі обґрунтувати можливість застосування кверцетину в поєднанні з донором $H_2S$ натрію гідрогенсульфіду для гепато- та нефропротекції.

Виходячи з цього, дисертаційна робота Романенко І.В., присвячена вивченню ролі інсуліноподібного фактора росту-1 та сірководню у розвитку патологічних змін у печінці й нирках за умов гострого етанол-індукованого ушкодження, є актуальною та своєчасною.

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

Дисертаційна робота є фрагментом двох планових НДР кафедри патологічної фізіології ВНМУ 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.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність.**

Дисертаційна робота Романенко Ірини Володимирівни ґрунтується на експериментах, в яких використано 116 білих нелінійних статевозрілих щурів-самців, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Відповідно до поставленої мети та завдань здобувачка сформувала експериментальні групи, здійснила підбір сучасних інформативних методів дослідження. Усі експерименти було проведено з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з питань біомедичної етики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 8 від 25 жовтня 2018 р., протокол №7 від 01 листопада 2023 р.). У

дисертаційній роботі використовувались методи: біохімічні (визначення вмісту $H_2S$, МДА, креатиніну, білку, триацилгліцеролів, швидкість утилізації $H_2S$, активності цистатіонін-γ-ліази, СОД, АЛТ, ГГТП), імуноферментні (дослідження рівня IGF-1 та TNFα), цитофлуориметричні (визначення параметрів клітинного циклу), морфологічні (дослідження гістологічних змін печінки та нирок). Усі результати проведених досліджень статистично опрацьовані і результати цього аналізу наведені в тексті та таблицях. Наукові положення та висновки обґрунтовані, достовірні, випливають із поставлених завдань і отриманих результатів досліджень.

**Новизна дослідження та отриманих результатів.**

Романенко Ірина Володимирівна вперше обґрунтувала роль інсуліноподібного фактора росту-1 та гідроген сульфіду в реалізації токсичної дії етанолу на печінку й нирки та вплив комбінації кверцетину і натрію гідроген сульфіду в якості гепато- та нефропротекції. Вперше встановлено, що гостре етанол-індуковане ураження печінки та нирок супроводжується вірогідним зростанням в сироватці крові вмісту соматомедіну-С та формуванням дефіциту сірководню на тлі дисбалансу між продукцією та утилізацією.

Доведено, що на тлі гострого етанол-індукованого ушкодження відмічаються порушення клітинного циклу в печінці та нирках: зростає активність апоптозу, збільшується частка клітин у S-фазі та вірогідно не змінюється кількість клітин у $G_2$-фазі та мітозі, що асоціюється зі зменшенням вмісту гідроген сульфіду в досліджуваних органах та збільшенням вмісту інсуліноподібного фактора росту-1 у сироватці крові.

Виявлено, що етанол-індуковані патохімічні та морфологічні порушення в печінці й нирках, зокрема, розвиток цитолітичного та холестатичного синдрому, стеатозу, пошкодження ниркових канальців, оксидативний стрес тісно взаємопов'язані зі змінами вмісту інсуліноподібного фактора росту-1 в сироватці крові та гідроген сульфіду в досліджуваних органах.

Вперше доведено, що використання кверцетину у комбінації з натрію гідроген сульфідом за гострого алкогольного ураження запобігає розвитку цитолітичного та холестатичного синдромів печінки, тубулярних розладів, оксидативного стресу,

апоптозу та регенераторних процесів в печінці й нирках, що пов'язано з впливом інсуліноподібного фактора росту-1 та обміном сірководню.

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

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи Романенко Ірини Володимирівни доповнюють сучасні уявлення щодо окремих ланок патогенезу гострого етанол-індукованого ураження печінки й нирок, а саме ролі інсуліноподібного фактора росту-1 та системи сірководню; на підставі їх аналізу обґрунтовані нові підходи щодо гепато- та нефрокорекції шляхом застосування донору $H_2S$ натрію гідроген сульфіду та кверцетину. Практичне значення результатів дослідження підтверджується патентом України на корисну модель.

Результати наукового дослідження впроваджені у наукову та навчальну діяльність 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.

**Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.**

Наукові положення дисертаційної роботи оприлюднені на: науково-практичній конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (Львів, 2015), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі доказової медицини» (Вінниця, 2017), XVII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2018), XVI науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку - 2019» (Вінниця, 2019), IX th International scientific and practical conference «Science and practice of today» (Ankara, Turkey, 2020), XIX науково-практичній конференції студентів та

молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку - 2022» (Вінниця, 2022), XXVI міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2022).

За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць: 7 статей у наукових фахових виданнях МОН України, серед яких 1 стаття індексується в міжнародній наукометричній базі Web of Science, 1 стаття у фаховому періодичному іноземному виданні, 1 патент України на корисну модель та 7 тез доповідей в матеріалах наукових форумів.

**Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі.**

У дисертаційній роботі Романенко Ірини Володимирівни не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання здобувачкою представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

**Оцінка структури, змісту та форми дисертації.**

Дисертація представлена українською мовою на 191 сторінках і традиційно складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел, який включає 316 найменувань та додатків. Робота ілюстрована 19 рисунками та 29 таблицями.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертантка пояснює отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про її високий фаховий рівень та набуті компетенції науково-дослідної роботи. У висновках, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані автором закономірності, які одночасно підтверджені окремими цифровими даними. Завершують рукопис додатки до дисертаційного дослідження, які містять такі компоненти, як перелік опублікованих дисертанткою наукових праць, наводиться список наукових форумів, акти

впровадження.

**Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота Романенко Ірини Володимирівни за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Недоліків, які б істотно зменшували наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи немає. У порядку рекомендацій дисертантці варто було б звернути увагу на такі аспекти:

1. У роботі зустрічаються невдалі вислови, граматичні та орфографічні помилки.
2. У розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» не слід дублювати матеріал Розділу 2 (сторінка 124).
3. Уникати висловів по відношенню до тварин «відносно нелікованих тварин», «застосована терапія», на наш погляд, в експерименті краще використовувати «корекція».

Запитання для дискусії.

1. Який патогенетичний механізм вірогідного зростання інсуліноподібного фактора росту-1 у сироватці крові за умов гострої інтоксикації етанолом тварин та комбінованого введення кверцетину і натрію гідрогенсульфіду?
2. Донор $H_2S$ натрію гідрогенсульфіду ефективніше ніж кверцетин коригував рівень інсуліноподібного фактора росту-1 у сироватці крові та порушення обміну сірководню в печінці й нирках за умов гострого алкогольного ураження. Які провідні механізми цьому сприяли?

**Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Романенко Ірини Володимирівни на тему «Механізми ушкодження тканин печінки й нирок за експериментального гострого алкогольного ураження та шляхи метаболічної корекції» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ролі соматомедіну-С та сірководню у патогенезі гострого етанол-

індукованого ураження печінки і нирок та ефективності кверцетину і донору гідроген сульфіду в якості корекції. Дисертація оформлена згідно з вимогами, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40. За актуальністю теми, методичним рівнем, достатнім обсягом досліджень, використанням адекватних методів дослідження, коректною статистичною обробкою результатів досліджень, рівнем опублікованих та оприлюднених результатів дисертаційна робота Романенко Ірини Володимирівни на тему «Механізми ушкодження тканин печінки й нирок за експериментального гострого алкогольного ураження та шляхи метаболічної корекції» відповідає вимогам, передбаченим пунктами 6-9 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, її авторка Романенко Ірина Володимирівна, заслуговує на присудження ступеня доктор філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент
Доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри біоорганічної та біологічної хімії
Полтавського державного медичного університету Каріне НЕПОРАДА

Підпис засвідчую, секретар Вченої ради Полтавського державного медичного університету,
доцент Філатова В.Л.

Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет
Ідентифікаційний код 43967107
м. Полтава