

## Рецензія

рецензента, доктора медичних наук, професора  
**ЗУБ Лілії Олексіївни** - професорки кафедри внутрішньої медицини  
на дисертаційну роботу **ЦИТРИНА Вольфа Яковича** на  
тему: «*Патофізіологічні механізми гострого ушкодження нирок при водному діурезі з насиченням воднем*», представлену до захисту у разову раду БДМУ ДФ 76.600.067, що утворена згідно з наказом ректора ЗВО Буковинського державного медичного університету №65/Д від 14.08.2023 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 14 від 21.06.2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

**1. Актуальність теми.** Відомо, що молекулярний водень -це легкозаймистий безбарвний газ без запаху, який за певних обставин може діяти як відновник. Раніше він вважався фізіологічно інертним у клітинах ссавців і не сприймався таким, що реагує з активними субстратами в біологічних системах. Нещодавно молекулярний водень став новим медичним газом із потенційно широким застосуванням, який має антиоксидантні властивості та захищає від пошкодження внутрішні органи шляхом вибіркової нейтралізації гідроксильних радикалів та пероксинітриту.

На сьогоднішній день профілактичні та терапевтичні ефекти молекулярного водню спостерігаються в різних органах, включаючи мозок, серце, підшлункову залозу, легені та печінку. Молекулярний водень може виявляти протизапальні та антиапоптотичні ефекти, який не тільки забезпечує безпечний та ефективний механізм лікування захворювань, але також спонукає дослідників повторно дослідити значущість та переваги цього медичного газу на організм людини. Молекулярний водень має здатність проникати в клітини, легко досягати мітохондрій, долати бар'єри організму, проникати в ділянки ішемії, набряку та запалення, покращувати енергопостачання за рахунок надходження додаткових електронів і мати антиоксидантну та протизапальну дію шляхом нейтралізації високореактивного гідроксильного радикалу та пероксинітриту.

Приймаючи на увагу вищезазначене, дисертаційна робота Цитрина

Вольфа Яковича, яка спрямована на з'ясування впливу розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні процеси нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, розщепленні окиснення і фосфорилювання у середньостійких до гіпоксії тварин, синдромі по-reflow на ранній поліуричній стадії сулемової нефропатії за гіпонатрієвого раціону харчування та синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю. є актуальною і представляє безумовну цінність для патологічної фізіології, внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.

Мета роботи сформульована згідно таксономії Бенджаміна Блума, науково та методично правильно.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету МОЗ України: «Нові технології діагностики та патогенетичного лікування дисфункції проксимального відділу нефрона за умов розвитку системного і ниркового класичного та дизрегуляційного патологічних процесів» (номер державної реєстрації 0118U001193)». Автор є співвиконавцем зазначеної НДР.

## **3. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень та висновків, сформульованих у дисертації.**

Дослідження Цитріна Вольфа Яковича виконане на високому науковому та методичному рівні. Висновки ґрунтуються на результатах експериментів з використанням 120 статевозрілих щурів-самців масою 0,16-0,20 кг та клінічних дослідження на 60 пацієнтах з синдромом подразненого кишечника із закрепом та діареєю. Автором ефективно використані сучасні методи дослідження: експериментальні, фізико-хімічні, фізіологічні, гематологічні, гістоензимохімічні, мікробіологічні, загальноклінічні, імуноферментні, хемілюмінісцентні, біохімічні, хімічні, статистичні, які дали змогу досягти поставленої мети. Статистична обробка цифрових даних та достовірність

отриманих результатів сумніву не викликають. Використана метрологічно повірена дослідницька апаратура та інструменти. Наукові положення та висновки достовірні, слідує із одержаних результатів, логічно пов'язані із змістом роботи.

**4. Новизна дослідження та одержаних наукових результатів.** Вперше встановлено, що за умов гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан дистального каналця, зменшує прояви протеїнурії каналцевого типу, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона і зменшує концентрацію іонів калію в сечі на тлі зниження окисно-відновного потенціалу сечі до від'ємних значень. Вперше встановлений протекторний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю призводить до ліквідації дисбактеріозу, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращує загальний стан пацієнтів за шкалою Лайкерта, зменшує ступінь протеїнурії та відновлює фібринолітичну активність сечі. Вперше показано, що захисний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю покращує функціональний стан проксимального каналця нирок за рахунок його високої проникності та вибіркової антиоксидантної активності щодо знешкодження гідроксильного радикалу та пероксинітриту, що сприяє розриву великих і малих вадних кіл поєднаного патологічного процесу ушкодження кишечника та нирок.

**5. Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження отриманих результатів дослідження.** Для покращання функціонального стану, енергетичного потенціалу нирок, забезпечення протинабрякової дії, антиоксидантного впливу, розриву великих та малих вадних кіл у період формування синдрому no-reflow при гострому ушкодженні нирок доцільно використовувати протекторний вплив антиоксидантного розчину

молекулярного водню на проксимальний відділ нефрона за рахунок його високої проникності та здатності нейтралізувати гідроксильний радикал та пероксинітрит. Враховуючи властивість розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем покращувати функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії, доцільно його застосовувати для покращання функціонального стану проксимального відділу нефрона за даного патологічного процесу. Результати дисертаційної роботи впроваджені на кафедрах патологічної фізіології закладів вищої освіти: Буковинського державного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Івано-Франківського національного медичного університету. Всього отримано 10 актів впроваджень.

#### **6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, у тому числі є 4 статті у фахових виданнях України, 1 – в закордонному періодичному виданні, 1 стаття в румунському журналі бази даних Scopus, 1 монографія, 1 розділ монографії, 9 тез у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій (Чернівці, Львів, Харків, Тернопіль, Барселона, Мілан, Чикаго, Токіо).

**7. Оцінка змісту і структури дисертації.** Дисертація включає в себе анотації українською та англійською мовами, список опублікованих праць за темою роботи, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури та додатки. Обсяг роботи відповідає встановленим вимогам, список літератури - 289 найменувань (99 – кирилицею, 190 – латиною). Робота ілюстрована 4 таблицями і 59 рисунками.

Огляд літератури присвячений патофізіологічному аналізу сучасних

механізмів розвитку гострого ушкодження нирок та можливому використанню антиоксидантів з вибіркоким механізмом дії та високим ступенем проникності для корекції відхилень від норми.

“Матеріали та методи досліджень” - другий розділ дисертаційної роботи, містить дані про характер клінічних досліджень та використаних експериментальних моделей, методики досліджень та статистичного аналізу.

Третій розділ дисертації присвячений з'ясуванню впливу навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем на показники функції нирок порівняно до індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений використанню молекулярного водню у корекції синдрому no-reflow на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми у щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування.

У 5 розділі висвітлено питання щодо з'ясування впливу антиоксидантного розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні процеси нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

У 6 розділі дисертації проведено дослідження функціональних, біохімічних, імуноферментних, гістоензимохімічних змін нирок за умов тканинної гіпоксії із за розщеплення окиснення і фосфорування, яку викликали за допомогою введення 2,4-динітрофенолу.

Сьомий розділ присвячений впливу молекулярного водню на функціональний стан проксимального каналця нирок за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю.

Восьмий розділ присвячений аналізу та обговоренню результатів дослідження. Автором детально проаналізовані протекторні механізми корегувального впливу розчину молекулярного водню на досліджувальні патологічні процеси.

Висновки і практичні рекомендації, якими завершується дисертація,

відповідають поставленим завданням і змістовно та лаконічно характеризують отримані результати.

#### **8. Відомості щодо відсутності порушення академічної доброчесності.**

У дисертації Вольфа Яковича Цитріна порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Проведена первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі за допомогою відповідного програмного забезпечення, засвідчила оригінальність текстових даних, поданих у роботі.

**9. Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.** Дисертація оформлена згідно існуючих вимог. Суттєвих недоліків, які б впливали на наукову і практичну цінність роботи, не виявлено, проте виникли такі зауваження:

У розділі дисертації «Матеріали та методи досліджень» досить детально описані всі методи досліджень. Доцільно, в подальшому, вказувати в чому полягає принцип методу та давати посилання на автора.

У аналізі та обговоренні результатів дослідження доречно звернути увагу на той факт, що молекулярний водень також може активувати процеси аутофагії (перетравлення клітиною власних органел та ділянок цитоплазми за допомогою лізосом, яка потрібна для позбавлення від старих і пошкоджених частин та може активуватись в умовах голодування), за відкриття якої японський вчений Йошінорі Осумі отримав Нобелівську премію в 2016 році.

Водночас, хотілось би почути відповіді на питання дискусійного характеру:

1. Який механізм, на думку автора, нефропротекторної дії молекулярного водню?

2. Як, на думку дисертанта, можна пояснити покращання стану когнітивних функцій за впливу молекулярного водню?

**10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.** За актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень, науково-методичним рівнем, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, повнотою опублікованих результатів дисертації, оформленням, а також оригінальністю текстових даних

(відсутністю порушення академічної доброчесності) дисертаційна робота відповідає всім вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року та постанові Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №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 автор Цитрін Вольф Якович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» та рекомендується до захисту.

Офіційний рецензент:

професорка закладу вищої освіти  
кафедри внутрішньої медицини  
Буковинського державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



Лілія ЗУБ

Підпис <u>Зуб Л</u>
засвідчую:
<b>Начальник відділу кадрів</b>
Буковинського державного медичного університету



*Зуб Л* *Лілія Зуб*