

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора ГУДІМІИ Арсена Арсеновича, завідувача кафедри екстреної та симуляційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на дисертаційну роботу ЦИТРИНА Вольфа Яковича «Патофізіологічні механізми гострого ушкодження нирок при водному діурезі з насиченням воднем», подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.067, що утворена згідно з наказом ректора Буковинського державного медичного університету №65/Д від 14.08.2023 р. на підставі рішення Вченої ради Буковинського державного медичного університету № 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 дисертаційного дослідження

Дисертаційна робота Цитрина В.Я. присвячена вивченню окремих ланок патогенезу гострого ураження нирок різної етіології та патогенетичному обґрунтуванню корегувального впливу води з від'ємним окисно-відновним потенціалом завдяки насиченню молекулярним воднем. Актуальність такого підходу зумовлена з одного боку широким розповсюдженням гострого ураження нирок, яке виникає перманентно внаслідок безпосереднього розвитку патологічного процесу в нирці або є вторинним ускладненням за умов інтоксикацій, травм, гострої крововтрати, оперативних втручань та ін.

Автор справедливо відмічає, що в переважній більшості випадків гострого ураження нирок основним патогенним чинником є поява активних форм кисню та активізація процесів пероксидного окиснення ліпідів і білків мембран каналцевого епітелію. Інтенсифікація вільнорадикальних процесів при патології нирок насамперед зумовлена значним енергоспоживанням цього органа. При невеликій масі органа питома кровопостачання нирок є найбільшим в організмі, що насамперед спрямовано на забезпечення енергозалежних

процесів у клітинних мембранах проксимальних і дистальних каналців нефрона, в яких відбувається активний транспорт речовин з первинної сечі. Саме тому нирка належить до основних органів-мішеней при гіпоксичому впливі будь-якого походження або патологічних процесів, в основі яких лежить посилене утворення вільних радикалів.

У зв'язку з цим, застосування антиоксидантів є обов'язковим компонентом патогенетичної терапії гострого ураження нирок. Серед численних засобів антиоксидантного впливу дисертант зосереджує увагу на воді, насиченій воднем. Завдяки цьому знижується окисно-відновний потенціал води, зростають відновні властивості води щодо нейтралізації вільних радикалів. Оскільки водень – інтернальний газ, насичена ним вода практично немає побічних ефектів, що не можна сказати про лікарські засоби з антиоксидантними властивостями.

Серед науковців продовжується дискусія стосовно терапевтичних властивостей насиченої воднем води, тому дисертант взяв на себе сміливість дослідити її ефективність за умов гострого ураження нирок різної етіології.

2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету МОЗ України на тему: «Нові технології діагностики та патогенетичного лікування дисфункції проксимального відділу нефрона за умов розвитку системного і ниркового класичного та дизрегуляторного патологічних процесів» (номер державної реєстрації 0118U001193)». Автор був співвиконавцем вказаної НДР.

3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Цитріна В.Я. виконана на сучасному рівні і ґрунтується на експериментальних дослідженнях та клінічних спостереженнях. В експерименті використано 120 статевозрілих білих щурів-самців масою 160-200 г, яким моделювали гостре ураження нирок різної етіології. У клінічній частині роботи обстежено 60 пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з діареєю

та без неї й досліджували функціональний стан нирок. Формування експериментальних і клінічних груп, підбір методик є сучасним, відповідає поставленій меті та завданням дослідження і повністю дозволяють їх реалізувати.

В експериментальній частині виділено 9 груп піддослідних тварин:

1 група – контрольна. Це інтактні тварини, яким досліджували функцію нирок шляхом водного навантаження звичайною водогінною водою;

2 група – інтактні тварини, яким досліджували функцію нирок шляхом навантаженням водою з від’ємним окисно-відновним потенціалом, отриманим шляхом застосування мікрогідрину;

3 група – інтактні тварини з навантаженням водою, насиченою молекулярним воднем за допомогою генератора Blue Water 900 62 (Корея);

4 група – тварини яким моделювали сулемову нефропатію й через 72 год у поліурічну стадію патологічного процесу визначали функцію нирок з навантаженням звичайною водогінною водою;

5 група – тварини з аналогічною патологією, проте функцію нирок вивчали шляхом навантаження водою, насиченою молекулярним воднем;

6 група – тварини, яким моделювали гостру гемічну гіпоксію середнього ступеня тяжкості й на піку розвитку патології навантажували звичайною водогінною водою;

7 група – тварини з аналогічною патологією і навантаженням насиченою молекулярним воднем водою;

8 група – тварини, яким моделювали тканинну гіпоксію і досліджували функцію нирок шляхом водного навантаження водогінною водою;

9 група – аналогічні тварини з навантаженням водою, насиченою молекулярним воднем.

На піку розвитку патологічних процесів усім щурам визначали функцію нирок методом водного навантаження. Як зазначалося, одним щурам внутрішньошлунково відповідно до методики вводили підігріту водогінну воду, у групі порівняння – воду насичену молекулярним воднем. Отже, експозиція

впливу води насиченої молекулярним воднем тривала в межах 2-х годин. Далі тварин виводили з експерименту і крім класичних показників функції нирок, отриманих методом водного навантаження, визначали:

- вміст бета₂макроглобуліну в сироваті крвоі та сечі;
- вміст малинового діальдегіду та дієнових кон'югат у кірковому шарі нирки;
- супероксиддисмутазу, каталазу та глутатіонпероксидазу активність у кірковому шарі нирки;
- вміст білка в гомогенаті кіркового шару нирки;
- вміст фракцій оксиномодифікованих білків у гомогенаті кіркового шару нирки та плазмі крові;
- сумарну, ферментативну та неферментативну фібринолітичну активність у кірковому, мозковому та сосочковому шарах нирки;
- сукцинатдегідрогеназу активність гомогенатів тканин нирок біохімічним методом та гістохімічним на зрізах нирок;
- ступінь набряку нирки шляхом висушування та зважування;
- вміст калію і натрію в нирках методом полум'яної фотометрії.

Слід зауважити, що воду з низьким окисно-відновний потенціалом готували безпосередньо перед уведенням з визначенням його величини спеціальним приладом, однак його модель, марка, країна виробник, дані метрологічної повірки у роботі не зазначені.

У клінічній частині роботи були виділені наступні групи спостереження:

- 1 – контрольна група – практично здорові особи;
- 2 група – пацієнти з синдромом подразненого кишечника з закрепом;
- 3 група – пацієнти з синдромом подразненого кишечника з закрепом, які отримували насичену молекулярним воднем воду;
- 4 група – пацієнти з синдромом подразненого кишечника з діаресєю;
- 5 група – пацієнти з синдромом подразненого кишечника з діаресєю, які отримували воду збагачену молекулярним воднем.

В усіх пацієнтів визначали:

- загальні симптоми (сумарна оцінка симптомів: болі, вздуття, частота дефекації) за семибальною шкалою Лайкерта;
- популяційні рівні анаеробної мікрофлори;
- виконували водне навантаження з визначенням основних показників функції нирок;
- визначали рівень маркерів запалення: вміст у плазмі крові тумор-некротичного фактора альфа, інтерлейкіну 1 бета, інтерлейкіну 6;
- оцінювали ендогенну інтоксикацію за вмістом фракцій молекул середньої маси, величиною електропровідності сироватки крові та лейкоцитарним індексом інтоксикації.

Крім цього, що не наведено в розділі 2, відповідно до розділу 7 у пацієнтів також визначали сумарну, ферментативну та неферментативну фібринолітичну активність плазми крові, а також маркери процесів ліпідної пероксидації: малоновий діальдегід та дієнові кон'югати.

Дані показники визначали при поступленні у стаціонар та після вживання води, збагаченої молекулярним воднем в об'ємі 1 л на добу за чотири прийоми по 250 мл протягом 7 днів.

Як видно, спектр досліджень як в експерименті, так і в клініці є достатнім, щоб зробити висновок про ефективність застосування води, збагаченої молекулярним воднем.

Отримані результати статистично оброблені із використанням сучасного програмного забезпечення і відповідають об'єму та характеру проведеного дослідження.

Дисертант зазначає, що експериментальні дослідження та клінічні спостереження проведено відповідно до вимог біоетики та морально-етичних норм, проте не наводить висновок комісії з біоетики закладу, в якому виконана дисертаційна робота.

4. Новизна дослідження та отриманих результатів

У дисертації вперше встановлено, що навантаження інтактних щурів водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом з насиченням воднем

порівняно зі щурами, яким вводили воду теж з від'ємним окисно-відновним потенціалом, зумовленим додаванням мікрогидрину, виявлено зростання швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, фільтраційної фракції іонів натрію та його проксимального транспорту за зниження кліренсу безнатрієвої води, концентрації креатиніну в плазмі крові, концентрації та екскреції білка з сечею та концентрації креатиніну в плазмі крові.

Вперше доведено, що при водному навантаженні водою, збагаченою молекулярним воднем, за умов розвитку поліруричної стадії фулемової неропатії виявлено протекторний вплив на проксимальний відділ нефрона з покращенням його функціонального стану, енергетичного забезпечення, зменшення набряку та активності процесів ліпідної пероксидації.

Вперше показано, що за умов моделювання гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості на тлі навантаження водою, насиченою молекулярним воднем, покращується стан проксимального каналця, зменшуються прояви протеїнурії каналцевого типу, підвищується активність сукцинатдегідрогенази в цьому відділі нефрона і зменшується втрата калію з сечею, а також знижується рівень фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, зменшується протеолітична активність та вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів.

Вперше вияснено, що за умов моделювання тканинної гіпоксії після навантаження водою, насиченою молекулярним воднем, покращується стан дистального каналця, зменшуються прояви протеїнурії каналцевого типу, підвищується активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона і зменшується концентрація іонів калію в сечі на тлі зниження окисновідновного потенціалу сечі до від'ємних значень, а також знижується рівень досліджуваних прозапальних цитокінів, неферментативна фібринолітична активність, вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків у кірковій речовині нирок.

Вперше встановлено, що у хворих з синдромом подразнення кишечника із закрепамми і діареєю зростає вміст прозапальних цитокінів: туморнекротичного фактора альфа, інтерлейкінів 1 бета та 6, суттєво збільшується сумарна,

ферментативна та неферментативна фібринолітична активність, знижується проксимальна реабсорбція натрію, зростає екскреція білка з сечею, зростає вміст маркерів ліпідної пероксидації та ендогенної інтоксикації. Семиденна терапія таких хворих водою, збагаченою воднем, порівняно з пацієнтами без водневої корекції покращує функціональний стан проксимального каналця нирок, знижує вміст у крові маркерів запалення, фібринолізу, пероксидного окиснення ліпідів та ендогенної інтоксикації. Крім цього, зменшується величина показників за шкалою Лайкерта, збільшується у кишках вміст біфідум- і лактобактерій.

5. Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження отриманих результатів

Отримані дисертантом результати суттєво доповнюють існуючі уявлення про механізми порушення функції нирок у хворих з синдромом подразнення кишечника із закрепамми і діареєю, що вказує на системний вплив цього захворювання на організм. На значній доказовій базі в експерименті та клініці розкрито нефропротекторний вплив води, збагаченої молекулярним воднем. Виявлені ефекти води, збагаченої молекулярним воднем, при короткій експозиції можуть стати патогенетичним обґрунтуванням його застосування в невідкладній медицині, що вимагає свого подальшого поглибленого дослідження.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології закладу 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.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, у тому числі 4 статті у фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, 1 стаття в закордонному журналі бази даних Scopus (Q3), 1 монографія,

1 розділ монографії, 9 тез у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій.

7. Оцінка структури дисертації

Оформлення дисертації за структурою відповідає вимогам, затвердженим Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Дисертація Цитріна В.Я. викладена державною мовою на 216 сторінках, ілюстрована 4 таблицями і 59 рисунками. Робота складається з анотацій українською та англійською мовами, списку опублікованих праць за темою дисертації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, описів матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 289 найменувань (99 – кирилицею, 190 – латиною), та додатків.

Анотації оформлено згідно з вимогами і містять стислу інформацію про основні результати проведеного дослідження.

У вступі дисертант коротко характеризує стан проблеми, доводить її актуальність, формулює невивчені питання, формулює робочу гіпотезу, мету, завдання, зазначає об'єкт та предмет дослідження. Вступ містить всі необхідні структурні елементи.

В розділі 1 (Огляд літератури) автор ґрунтовно на основі сучасних даних висвітлює патофізіологічні механізми розвитку гострого ураження нирок, акцентує увагу на ролі оксидативного стресу та енергетичних порушень у розвитку гострого ураження нирок, а також наводить існуючі відомості про вплив молекулярного водню на організм, зокрема за умов окиснювального стресу. Наприкінці розділу автор формулює основні невивчені питання, що лягли в основу дисертаційної роботи.

В розділі 2 (Матеріали і методи дослідження) наведено детальний опис експериментальних та клінічних груп, послідовності виконаних досліджень, отримання води, збагаченої воднем. Автор ґрунтовно зупиняється на методиках досліджень, детально описує використаний підхід до статистичного аналізу.

Розділ 3 присвячено результатам вивчення динаміки показників функціонального стану нирок після застосування методики водного навантаження з від'ємним окисно-відновним потенціалом, отриманим шляхом застосування мікрогідрину та насичення води молекулярним воднем. Виявлені зміни функціонального стану нирок за умов застосування води з молекулярним воднем засвідчили її перспективність в умовах корекції гострого ураження нирок.

У розділі 4 наведено результати протекторного впливу на нирку води, збагаченої молекулярним воднем, в умовах її застосування для водного навантаження при поліурічній стадії сулемової нефропатії.

Розділ 5 містить дані про вплив води, збагаченої молекулярним воднем, на функціональний стан нирки за умов гемічної гіпоксії.

У розділі 6 наведені дані про вплив води, збагаченої молекулярним воднем, на функціональний стан нирки за умов тканинної гіпоксії.

У розділі 7 наведено результати впливу води, збагаченої молекулярним воднем, на функціональний стан нирки, маркери запалення, ліпідної пероксидації, ендогенної інтоксикації, фібринолітичної активності, складу мікробіоти кишок у хворих з синдромом подразненого кишечника.

Усі розділи власних досліджень ілюстровані таблицями та діаграмами із наведеними результатами їх статистичної обробки. Розділи завершуються резюме із ключовими результатами та елементами обговорення, а також посиланнями на власні публікації, в яких вони висвітлені. Слід відмітити, що результати, які наведені в усіх розділах, знайшли своє відображення у статтях або тезах.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» автор спершу наводить отримані результати у вигляді бокс-плотів, далі дає їм інтерпретацію, порівнює з результатами інших авторів, робить припущення та висновки. На основі отриманих нових даних автор розкриває ключові механізми розвитку гострого ураження нирок та доводить ефективність від застосування води, збагаченої воднем.

Вісім висновків при п'яти завданнях повністю висвітлюють отримані результати, в яких спершу формулюється встановлена закономірність чи факт, який дисертант підтверджує ключовими статистично вірогідними результатами.

Результати досліджень, які наведені у публікаціях, відповідають тим, які висвітлені у дисертації.

Список використаних джерел оформлено за алфавітним порядком. Кількість використаних першоджерел свідчить про поглиблений аналіз літературних даних.

8. Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.

Ознак 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. Це дозволяє стверджувати про відсутність академічного плагіату, фальсифікації та інших порушень академічної доброчесності.

Усі ідеї та положення, викладені Цитріном В.Я. у дисертаційній роботі, належать автору.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Цитріна В.Я. за змістом та оформленням відповідає існуючим вимогам. Однак дисертанту варто було б звернути увагу на наступне:

1. В огляді літератури нумерацію пунктів і підпунктів, а також нумерацію рисунків необхідно було подати відповідно до вимог щодо оформлення науково-дослідних робіт.

2. У розділі 2 не вказано критерії включення / виключення пацієнтів, взятих для досліджень, немає даних про індивідуальну письмову згоду пацієнтів брати участь у дослідженні, а також не наведені витяги з протоколів з біоетики Буковинського державного медичного університету про дотримання відповідних правил. Крім цього, занадто детально автором описано методика досліджень, варто було б зазначити тільки принцип методу та посилання на автора.

3. У розділах власних досліджень доцільно більш детально описати отримані автором результати. Вкінці розділів автор наводить список власних публікацій, де висвітлені матеріали розділу. Варто зазначити лише посилання на номер у загальному списку літератури.

4. У тексті зустрічають поодинокі невдалі фрази та стилістичні вирази.

Усі наведені зауваження носять рекомендаційний і дискусійний характер і не зменшують наукової новизни, теоретичного і практичного значення отриманих автором результатів.

У порядку дискусії хотілося б почути в автора про таке:

1. Який вбачає автор патогенетичний зв'язок між синдромом подразненого кишечника та ураженням нирок?

2. З якою метою у крові та сечі визначали вміст бета₂-макроглобуліну?

3. Яке діагностичне значення у методиці визначення функції нирок методом водного навантаження має кліренс безнатрієвої води? Чим автор може пояснити той факт, що застосування з метою водного навантаження води з від'ємним окисно-відновним потенціалом, отриманим шляхом використання мікрогідрину, викликає статистично вірогідне зростання кліренсу безнатрієвої води з розрахунку на 100 мл клубочкового фільтрату, в той час як аналогічна вода з додаванням молекулярного водню супроводжується істотним зниженням цього показника?

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

Дисертаційна робота Цитріна Вольфа Яковича «Патофізіологічні механізми гострого ушкодження нирок при водному діурезі з насиченням воднем», є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані та аргументовані результати, дано теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні впливу води, насиченої молекулярним воднем, на функціонально-біохімічні процеси нирок за експериментальної гострої гемічної та тканинної гіпоксії, сулемової нефропатії у на ранній поліуріурічній стадії та у хворих з синдромом

подразненого кишечника з закрепом та діареєю. Дослідження виконано на достатній кількості спостережень та адекватному методичному рівні з використанням сучасних методів, комплекс яких відповідає поставленим завданням і забезпечує достовірність отриманих результатів, обґрунтованість положень та висновків.

Робота відповідає всім вимогам, передбаченим пунктами 6-8 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 р. № 44, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її автор Цитрін Вольф Якович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри екстреної та симуляційної медицини
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Арсен ГУДИМА

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету



А. Горбачевський