

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Пасічника Сергія Миколайовича - професора закладу вищої освіти кафедри
урології ФПДО, Львівського національного медичного університету імені
Данила Галицького на дисертаційну роботу Цитріна Вольфа Яковича на
тему: «Патофізіологічні механізми гострого ушкодження нирок при водному
діурезі з насиченням воднем» подану в спеціалізовану вчену раду ДФ
76.600.067, яка створена згідно наказу ректора Буковинського державного
медичного університету № 65/Д від 14.08.2023 року на здобуття наукового
ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22
«Охорона здоров'я».

1. Актуальність теми. Важливою, сучасною, актуальною проблемою
медицини є з'ясування протекторного впливу молекулярного водню, який
володіє протизапальними властивостями, корегує окиснювальний стрес,
гальмує формування атеросклерозу, покращує когнітивні функції, захищає від
гострого ушкодження печінку та нирки, знижує ймовірність розвитку алергії,
цукрового діабету, ожиріння та цілої низки інших захворювань. Велика
кількість наукових робіт свідчить про те, що молекулярний водень володіє
терапевтичним потенціалом при 170 різноманітних моделях хворіб людини та
тварин, і по суті у кожному органі людського організму. Молекулярний водень
або двоатомний водень – це легкозаймистий газ без запаху, не має кольору,
покращує окиснювально-відновний гомеостаз, модулює передачу сигналу,
фосфорилування білка та експресію гена, що забезпечує його протизапальну,
протиалергічну та антиапоптотичну захисну дію. Молекулярний водень
доцільно застосовувати як ефективну антиоксидантну терапію; завдяки його
здатності швидко дифундувати через мембрани, досягати мітохондрій, ядра
клітини та реагувати з цитотоксичними активними формами кисню
гідроксильним радикалом та пероксинітрином.

Відомі поодинокі роботи щодо впливу молекулярного водню на

патогенез гострого патологічного процесу в нирках за синдрому no-reflow, гемічної гіпоксії середнього ступеня важкості, розщеплені процесів окиснення та фосфорилування у середньостійких до гіпоксії тканинах, розвитку синдрому подразненого кишківника із закрепом та діареєю.

Беручи до уваги вище подану інформацію, можна сказати, що дисертаційна робота Вольфа Яковича Цитріна, яка стосується з'ясування впливу розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні процеси нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня важкості, розщепленні окиснення і фосфорилування, синдромі no-reflow на ранній поліуричній стадії сулемової нефропатії при гіпонатрієвому раціоні харчування та синдромі подразненого кишківника із закрепом та діареєю, є безсумнівно актуальним, своєчасним та представляє собою вагому наукову та практичну цінність для таких галузей медичної науки як: патофізіологія, хірургія, терапія, урологія та онкологія.

Мета дисертаційного дослідження сформульована згідно сучасних вимог, науково і методично правильно, завдання роботи є логічними, витікають із мети дослідження.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету: «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, достовірності положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Робота Вольфа Яковича Цитріна ґрунтується на результатах експериментів, в яких використано 120 статевозрілих щурів-самців масою 0,16-0,20 кг та клінічних дослідженнях на 60 пацієнтах. Автором вдало

використанні сучасні та інформативні методи дослідження: патофізіологічні, загальноклінічні, гематологічні, фізико-хімічні, фізіологічні, гістоензімо-хімічні, мікробіологічні, імуноферментні, хемілюмінісцентні, біохімічні, статистичні. Цифровий матеріал дослідження статистично оброблений з використанням сучасного програмного забезпечення. При виконанні роботи використана метрологічно повірене дослідницьке обладнання. Наукові положення та висновки є обґрунтованими, логічними, об'єктивно підтверджені результатами статистичного аналізу.

4. Новизна дослідження та отриманих наукових результатів.

Представлена робота має суттєву наукову новизну. Дисертантом вперше показано, що вплив розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні процеси нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, розщепленні окиснення та фосфорування, синдромі по-reflow на ранній поліуричній стадії сулемової нефропатії за умов гіпонатрієвого раціону харчування та синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю є ефективним засобом щодо корекції виявлених порушень. Дисертантом вперше встановлено, що розчин від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем порівняно з індукованим діурезом від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем призводить до нормалізації клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції та проксимальної реабсорбції іонів натрію за зниження екскреції білка з сечею, що зумовлене відсутністю активації механізму базального тону судин кіркової ділянки нирок та зумовлене високою проникністю молекулярного водню із рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин. За формування синдрому по-reflow в щурів на низьконатрієвій дієті через 72 год після введення дихлориду ртуті вперше встановлена захистна властивість молекулярного водню щодо покращання функціонального стану проксимального каналця, його енергетичного забезпечення із розривом великих та малих вадних кіл антиоксидантним

розчином молекулярного водню за рахунок його високої проникності із нейтралізацією гідроксильного радикалу і пероксинітриту.

5. Теоретичне і практичне значення роботи та впровадження отриманих результатів дослідження.

Отримані результати досліджень Вольфа Яковича Цитріна суттєво розширюють та поглиблюють наші знання щодо використання антиоксидантного розчину молекулярного водню для лікування захворювань, в основі яких є активація ліпопероксидації. Антиоксидантні, протизапальні, нефропротекторні властивості розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем дають можливість ефективно корегувати порушені функціонально-біохімічні процеси нирок за гіпоксії із-за розщеплення процесів окиснення і фосфорилування, гемічної гіпоксії, синдрому no-reflow на поліурічній стадії сулемової нефропатії. З метою поліпшення лікувальних програм за розвитку уражень нирок, синдрому подразненого кишківника із закрепом та діареєю доречним є розгляд можливості щодо споживання в щоденному раціоні антиоксидантного розчину негативного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його високих антиоксидантних, енергетичних властивостей із можливістю легко проникати в клітини, ділянки ішемії, набряку, досягати мітохондрій з вибірковою нейтралізацією гідроксильного радикалу та пероксинітриту. За результатами виконання роботи отримано 10 актів впроваджень в практику наукових досліджень та навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Дисертантом опубліковано 17 наукових праць, зокрема 4 статті у фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, 1 стаття в закордонному журналі бази даних Scopus, 1 монографія, 1 розділ монографії, 9 тез у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій в Україні та за кордоном.

7. Оцінка змісту і структури дисертації

Представлена дисертація включає в себе анотації українською і англійською мовами, список опублікованих праць за темою роботи, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури, додатки. Обсяг дисертації відповідає вимогам, список літератури - 289 найменувань, із них 99 – кирилицею та 190 – латиною. Робота містить 4 таблиці та 59 рисунків.

В огляді літератури наведена інформація щодо етіології та патогенезу розвитку патологічного процесу нирок і ймовірних механізмів їх лікування антиоксидантами із використанням молекулярного водню.

Другий розділ дисертаційної роботи містить в собі матеріали і методи досліджень, дані щодо характеру клінічних досліджень, використаних експериментальних моделей, методики досліджень та статистичного аналізу.

Третій розділ дисертації стосується впливу молекулярного водню на функцію нирок інтактних тварин в експерименті.

Четвертий розділ роботи присвячений особливостям функціонально-біохімічних розладів водно-сольового обміну при синдромі no-reflow із оцінкою впливу на зазначені процеси молекулярного водню.

У 5 розділі продемонстровано вплив молекулярного водню на патогенез патологічного процесу нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня важкості.

Шостий розділ роботи – це аналіз впливу молекулярного водню на

патогенез патологічного процесу нирок за розщеплення окиснення і фосфорилування у середньостійких до гіпоксії щурів.

Сьомий розділ стосується впливу молекулярного водню на патогенез функціонального стану нирок за синдрому подразненого кишківника із закрепом та діареєю.

Восьмий розділ - це аналіз та обговорення результатів роботи. Дисертантом обгрунтована ймовірність розриву сформованих великих і малих вадних кіл за використання антиоксидантного розчину молекулярного водню.

Робота завершується лаконічними та обгрутованими висновками, практичними рекомендаціями, які відповідають поставленій меті та завданням.

8. Відомості щодо відсутності порушення академічної доброчесності.

У дисертації Вольфа Яковича Цитріна порушень принципів академічної доброчесності не встановлено. Первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі за допомогою відповідного програмного забезпечення, продемонструвала оригінальність текстових даних, наведених у дисертаційній роботі.

9. Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення. Дисертація Вольфа Яковича Цитріна цілком і повністю відповідає існуючим вимогам, суттєвих недоліків не виявлено. За позитивної оцінки дисертаційної роботи в цілому, доцільно звернути увагу на деякі зауваження та побажання. Аналізуючи антиоксидантний вплив молекулярного водню щодо знешкодження гідроксильного радикалу, слід підкреслити, що в цій реакції утворюється нейтральна не шкідлива сполука – молекула води. В аналізі та обговоренні отриманих результатів доцільно звернути увагу на те, що застосування молекулярного водню в перспективі може бути багатообіцяючою стратегією для прискорення відновлення здоров'я пацієнтів з ожирінням із корекцією мітохондріальних розладів та коензиму Q10. (Sumbalová, Z.; Kucharská, J.; Rausová, Z.; Gvozdjáčková, A.; Szántová, M.; Kura, B.; Mojto, V.; Slezák, J. The Effect of Adjuvant Therapy with Molecular Hydrogen on Endogenous Coenzyme

Q10 Levels and Platelet Mitochondrial Bioenergetics in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 12477. <https://doi.org/10.3390/ijms241512477>).

За результатами роботи в подальшому доцільно опублікувати монографію в співавторстві з науковим керівником “Патофізіологія впливу молекулярного водню на патогенез гострого ушкодження нирок”.

Водночас, хотілось би почути відповіді на питання дискусійного характеру:

1. Які найбільш вагомі морфо-функціональні зміни були виявлені Вами за розвитку синдрому *po-reflow* на поліуричній стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення дихлориду ртуті при гіпонатрієвому раціоні харчування у щурів та вплив на них застосування молекулярного водню?

2. Обґрунтуйте, будь-ласка суть системного лікування, яке було використано в представлений дисертаційні роботі?

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

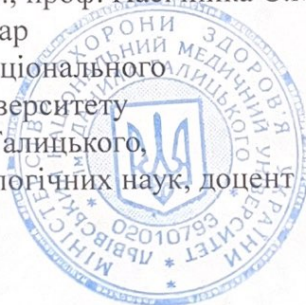
Дисертаційне дослідження Вольфа Яковича Цитріна: «Патофізіологічні механізми гострого ушкодження нирок при водному діурезі з насиченням воднем» - це самостійна завершена наукова праця, в якій наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні механізму дії антиоксидантного розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні процеси нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, розщепленні окиснення та фосфорилування, синдромі *po-reflow* на ранній поліуріуричній стадії сулемової нефропатії за умов гіпонатрієвого раціону харчування, синдромі подразненого кишківника з закрепом та діареєю, що за актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем опублікування отриманих результатів відповідає вимогам пунктів 6-9 Порядку присудження наукового ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою

закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її автор Вольф Якович Цитрін, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222«Медицина».

Офіційний опонент,
доктор медичних наук,
професор закладу вищої освіти
кафедри урології ФПДО,
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького


Сергій ПАСІЧНИК

Підпис д.мед.н., проф. Пасічника С.М. завіряю
Учений секретар
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького,
кандидат філологічних наук, доцент




Світлана ЯГЕЛО

6 вересня 2023 року