

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора,
завідувачки кафедри анатомії людини Одеського національного медичного
університету МОЗ України **АППЕЛЬХАНС Олени Леонідівни**,
на кваліфікаційну роботу ГРОМАДЧЕНКО Анастасії Олександрівни
на тему: «Патофізіологічні механізми функціональних і структурно-метаболических
порушень сполучної тканини у нащадків опромінених тварин», подану до разової
спеціалізованої вченої ради ДФ 41.600.065 Одеського національного медичного
університету, що утворена рішенням Вченої ради ОНМедУ (наказ № 300-о від
07.05.2026,) з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту
кваліфікаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Актуальність теми

Кваліфікаційна робота Громадченко Анастасії Олександрівни присвячена актуальній проблемі сучасної патологічної фізіології, радіобіології та експериментальної медицини, а саме з'ясуванню патофізіологічних механізмів функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у нащадків тварин, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання.

Іонізуюче випромінювання є одним із найбільш потужних екзогенних ушкоджувальних чинників, здатних спричинити порушення на молекулярному, клітинному, тканинному та системному рівнях. Його дія реалізується через пряме ушкодження біологічних макромолекул, активацію вільнорадикальних процесів, розвиток оксидативного стресу, зміну ферментативної активності, порушення міжклітинної сигналізації та перебудову позаклітинного матриксу.

Особливої уваги заслуговують міжпоколінні ефекти іонізуючої радіації, оскільки вплив опромінення на батьківський організм може відобразитися на метаболічному, структурному та функціональному стані потомства. У цьому аспекті сполучна тканина є надзвичайно інформативною системою, оскільки її стан залежить від рівноваги між синтезом, дозріванням і деградацією колагену, активністю колагенолітичних ферментів, метаболізмом глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти, а також від забезпеченості аскорбіновою кислотою.

Порушення екстрацелюлярного матриксу можуть бути ранньою ланкою формування фіброзно-дистрофічних змін, зниження тканинної резистентності та

порушення адаптаційних можливостей організму. Саме тому пошук ранніх дозочутливих маркерів постпроменевого ремоделювання сполучної тканини має важливе фундаментальне та прикладне значення.

Актуальність дисертаційної роботи визначається також потребою у поглибленому розумінні механізмів радіаційно-індукованих міжпоколінних порушень, що є важливим для радіобіології, екологічної медицини, медицини катастроф, біомоніторингу радіаційних ризиків і розроблення патогенетично обґрунтованих профілактичних підходів.

Враховуючи наведене, дисертаційна робота Громадченко Анастасії Олександрівни є актуальною для сучасної медичної науки, має вагомое теоретичне значення та відповідає пріоритетним напрямам патологічної фізіології й радіобіології.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету МОЗ України на тему «Механізми епігенетичних порушень провідних ланок біоенергетики та азотистого обміну в опромінених тварин та їх нащадків», номер державної реєстрації 0121U114601.

Здобувачка виконувала дисертаційне дослідження в межах зазначеної науково-дослідної роботи. Тематика дисертації повністю відповідає напрямку цієї роботи, оскільки спрямована на вивчення метаболічних і тканинних порушень, які формуються у нащадків після опромінення батьківського організму.

3. Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Після аналізу представленої кваліфікаційної роботи слід відзначити, що дисертація містить низку результатів, які мають вагому наукову новизну.

Уперше проведено комплексне дозо- та тканинно-специфічне профілювання обміну екстрацелюлярного матриксу у нащадків тварин, опромінених різними дозами. Авторкою досліджено не один окремий показник, а систему взаємопов'язаних маркерів, які характеризують колагеновий обмін,

глікозаміногліканову підсистему, гіалуронатний метаболізм, колагенолітичну активність і аскорбатзалежні етапи дозрівання колагену.

Вперше показано дозозалежне формування гіалуронат-насиченого фенотипу матриксу у потомства опромінених тварин. Цей фенотип характеризується змінами співвідношення гіалуронатсинтази та гіалуронідази, збільшенням частки гіалуронової кислоти у складі глікозаміногліканів і зв'язком із підвищенням колагенолітичної активності та змінами фракцій оксипроліну.

Науково значущим є встановлення органоспецифічної розбіжності ранніх постпроменевих змін у легенях і шкірі. У легенях нащадків опромінених тварин виявлено втрату нерозчинного колагену на тлі приросту розчинних фракцій і посилення колагенолітичної активності, що свідчить про дестабілізацію матриксу. У шкірі встановлено збільшення нерозчинного колагену при одночасному підвищенні колагенолітичної активності, що можна розглядати як ранню ознаку фіброгенного ремоделювання.

Вперше обґрунтовано роль зниження аскорбінової кислоти як чинника, що обмежує повноцінне дозрівання колагену у потомства опромінених батьків. Доведено прогностичну інформативність співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну щодо накопичення розчинних фракцій колагену та активації протеолізу.

Важливою складовою наукової новизни є інтегрування показників фертильності та радіорезистентності з матриксними біомаркерами. Це дозволило авторці сформулювати цілісне уявлення про зв'язок між структурно-метаболічними порушеннями сполучної тканини та функціональними проявами зниження життєздатності потомства.

Елементи наукової новизни сформульовані коректно, мають достатній рівень доказовості та відповідають вимогам до кваліфікаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

4. Теоретичне значення отриманих результатів дослідження

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у поглибленні сучасних уявлень про патофізіологічні механізми міжпоколінних наслідків

іонізуючого випромінювання. Авторкою показано, що потомство опромінених тварин характеризується специфічними змінами екстрацелюлярного матриксу, які не можна звести лише до неспецифічної метаболічної реакції.

Отримані результати дозволили обґрунтувати концепцію, згідно з якою раннє постпроменеве ремоделювання сполучної тканини у нащадків формується внаслідок поєднання кількох взаємопов'язаних процесів: солюбілізації колагену, зміни фракційного складу оксипроліну, аскорбатного обмеження дозрівання колагенових фібрил, гіалуронат-детермінованого підвищення гідратації матриксу та дисбалансу колагенолітичних каскадів.

Цінним є те, що в роботі продемонстровано органоспецифічність змін сполучної тканини. Легені й шкіра реагують на міжпоколінний вплив опромінення різними варіантами ремоделювання, що має важливе значення для розуміння тканинної вибірковості постпроменевих порушень.

Теоретичні положення дисертації можуть бути використані для подальшого вивчення радіаційно-індукованого фіброзу, тканинної резистентності, порушень колагенового обміну, а також для формування нових підходів до оцінки ранніх наслідків опромінення у потомства.

5. Практичне значення наукового дослідження

Практична цінність дисертаційної роботи полягає у запропонованому панельному підході до оцінки ранніх міжпоколінних радіаційних ефектів. Авторкою виділено комплекс інформативних показників, які можуть бути використані як біомаркери структурно-метаболічного стану сполучної тканини. До найбільш перспективних показників належать загальний та фракційний оксипролін, співвідношення пептиднозв'язаного до вільного оксипроліну, індекс аскорбінова кислота/оксипролін, рівні розчинного та нерозчинного колагену, співвідношення гіалуронова кислота/глікозаміноглікани, індекс гіалуронатсинтаза/гіалуронідаза, а також металозалежна і металонезалежна складові колагенолітичної активності.

Практичне значення мають також сформовані референтні профілі для

1-місячних щурят, які можуть бути використані у подальших експериментальних дослідженнях як база для порівняння.

Результати дисертації створюють наукове підґрунтя для майбутньої розробки систем раннього біомоніторингу потомства після радіаційного впливу на батьківський організм, а також для пошуку патогенетично обґрунтованих напрямів профілактики й корекції постпроменевого ремоделювання екстрацелюлярного матриксу.

Теоретичні положення та результати дисертації впроваджено в освітній процес низки кафедр закладів вищої медичної освіти України, що підтверджує їх навчально-методичну цінність.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Ознайомлення з текстом кваліфікаційної роботи дозволяє стверджувати, що дисертація виконана на достатньо високому науково-методичному рівні. Підхід авторки до вирішення поставлених завдань є послідовним, логічним і обґрунтованим.

Дослідження проведено на достатньому експериментальному матеріалі. Використано 120 статевозрілих білих щурів лінії Вістар та 190 їхніх нащадків віком один місяць. Наявність контрольних і дослідних груп, використання трьох доз γ -опромінення – 1,0 Гр, 3,0 Гр і 5,82 Гр – дозволили оцінити дозозалежність змін і виявити ранні маркери ремоделювання сполучної тканини.

Методи дослідження відповідають меті та завданням роботи. Авторкою використано комплекс біохімічних, патофізіологічних, експериментальних і статистичних методів. Визначення фракцій оксипроліну, розчинного й нерозчинного колагену, глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти, активності гіалуронідази, гіалуронатсинтази, колагенолітичної активності та аскорбінової кислоти дозволило повноцінно охарактеризувати стан екстрацелюлярного матриксу.

Статистична обробка результатів проведена з використанням сучасних методів, що забезпечує достовірність отриманих даних. Сформульовані наукові

положення та висновки базуються на результатах власних експериментальних досліджень, відповідають меті та завданням роботи, мають логічний зв'язок із фактичним матеріалом.

Дисертація виконана з дотриманням біоетичних вимог щодо використання лабораторних тварин. У роботі наведено умови утримання тварин, параметри опромінення, методику отримання біологічного матеріалу та спосіб виведення тварин з експерименту.

Основні* положення роботи достатньо апробовані й оприлюднені у наукових публікаціях. Це підтверджує обґрунтованість і наукову вагомість отриманих результатів.

7. Структура дисертації

Дисертація написана державною мовою. Подана кваліфікаційна робота має класичну та логічну структуру. Вона складається з анотацій українською та англійською мовами, списку опублікованих праць здобувачки, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних експериментальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел і додатків.

У вступі авторка чітко обґрунтовує актуальність теми, формулює мету й завдання дослідження, визначає об'єкт, предмет і методи, розкриває наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, наводить інформацію про апробацію й публікації.

Огляд літератури присвячений сучасним уявленням про будову та функціонування сполучної тканини, механізми дії різних доз іонізуючої радіації на організм, а також участь сполучної тканини у відповіді на радіаційне ушкодження. Проведений аналіз літератури демонструє достатню обізнаність авторки з проблематикою дослідження, її вміння систематизувати сучасні наукові дані та обґрунтовувати власний напрям наукового пошуку.

У розділі матеріалів і методів описано експериментальний розподіл лабораторних тварин, біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження, методику отримання потомства, методику опромінення тварин, способи

отримання експериментального матеріалу, біохімічні методики та статистичну обробку даних.

Третій розділ присвячено вивченню функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у статевозрілих тварин після тотального γ -опромінення. У ньому охарактеризовано показники фертильності, особливості метаболізму сполучної тканини в інтактних тварин і дозозалежні зміни після опромінення у дозах 1,0 Гр, 3,0 Гр та 5,82 Гр.

Четвертий розділ є центральним для дисертаційної роботи, оскільки в ньому наведено результати дослідження нащадків, народжених від опромінених тварин. Авторка аналізує радіорезистентність потомства, особливості колагенового й глікозаміногліканового обміну, активність гіалуронатної та колагенолітичної систем у легенях, шкірі та біологічних рідинах.

У розділі аналізу та узагальнення результатів дисертації авторка інтегрує отримані дані в єдину патофізіологічну концепцію. Показано, що ранні порушення екстрацелюлярного матриксу у потомства опромінених тварин формуються через поєднання колагенової дестабілізації, аскорбатного обмеження, гіалуронатного ремоделювання та активації колагенолітичних процесів.

Висновки роботи відповідають поставленим завданням, логічно випливають із результатів дослідження та відображають основні наукові положення дисертації. Список використаних джерел оформлено відповідно до чинних вимог і містить достатню кількість сучасних вітчизняних та іноземних наукових праць.

Таким чином, дисертаційна робота є завершеною науковою кваліфікаційною працею, а її структура відповідає встановленим вимогам.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи знайшли відображення у 12 наукових працях, з яких 4 статті опубліковано у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, у тому числі 1 стаття у виданні категорії А, що

індексується у Scopus, та 8 тез доповідей на науково-практичних конференціях і конгресах.

Тематика публікацій відповідає основним положенням дисертації та охоплює питання ролі аскорбінової кислоти й оксипроліну, ферментативного колагенолізу, глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти, дестабілізації колагенового матриксу та вікових особливостей обміну сполучної тканини.

Таке представлення результатів наукової роботи є достатнім. У публікаціях знайшли відображення основні положення дисертаційної роботи, а результати дослідження були апробовані на наукових форумах різного рівня.

8. Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Здобувачкою самостійно проведено аналіз сучасної вітчизняної та іноземної наукової літератури з проблеми радіаційно-індукованих порушень сполучної тканини та міжпоколінних ефектів іонізуючого випромінювання.

Авторка брала участь у плануванні експериментального дизайну, формуванні груп лабораторних тварин, проведенні експериментальних досліджень, отриманні біологічного матеріалу та виконанні біохімічних визначень. Здобувачкою здійснено статистичну обробку результатів, їх аналіз та інтерпретацію, сформульовано основні наукові положення, висновки й узагальнення.

Дисертантка особисто підготувала розділи кваліфікаційної роботи, наукові публікації та матеріали для апробації результатів дослідження. Особистий внесок здобувачки є достатнім і відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

9. Дотримання принципів академічної доброчесності

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою фактів порушення академічної доброчесності не виявлено. Дисертаційне дослідження містить посилання на першоджерела використаної інформації, а результати, що

вносяться на захист, є результатами власної експериментальної роботи здобувачки.

Ознак академічного плагіату, фабрикації або фальсифікації результатів у роботі не встановлено. Дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності та наукової етики.

10. Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Зауважень принципового характеру до дисертаційної роботи немає. Водночас варто висловити окремі побажання та рекомендації.

У роботі наведено значний масив цифрового матеріалу, тому окремі великі таблиці доцільно було б доповнити узагальнюючими схемами або графіками для більш наочного представлення дозозалежних змін.

Доцільним було б ширше обговорити перспективи клініко-експериментальної трансляції запропонованої панелі біомаркерів, зокрема критерії відбору найчутливіших і найбільш специфічних показників.

У тексті зустрічаються окремі стилістичні й редакційні неточності, які не впливають на зміст роботи та не знижують її наукової цінності.

Вказані зауваження мають рекомендаційний характер і не зменшують значущості виконаної наукової праці.

У порядку дискусії вважаю за необхідне поставити такі запитання:

1. Яке значення має дослідження сечової екскреції оксипроліну для оцінки системного колагенолізу у потомства опромінених тварин?
2. Чи можна використовувати співвідношення розчинного та нерозчинного колагену як інтегральний показник структурної стабільності екстрацелюлярного матриксу?
3. Які методологічні обмеження має експериментальна модель при перенесенні отриманих результатів на майбутній клініко-експериментальний біомоніторинг?

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційного дослідження мають теоретичну, експериментальну та навчально-методичну значущість. Вони можуть бути використані у подальших наукових дослідженнях із патологічної фізіології, радіобіології, медичної біології та експериментальної медицини.

Науково обґрунтовані положення дисертації доцільно використовувати в освітньому процесі при викладанні патологічної фізіології, біохімії, медичної біології, радіобіології та дисциплін, пов'язаних із вивченням механізмів ушкодження тканин, постпроменевих ефектів і ремоделювання екстрацелюлярного матриксу.

Отримані результати можуть бути підґрунтям для подальшої розробки експериментальних моделей раннього біомоніторингу міжпоколінних радіаційних ефектів, а також для пошуку патогенетично обґрунтованих напрямів профілактики та корекції порушень сполучної тканини у потомства після опромінення батьківського організму.

12. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Кваліфікаційна робота Громадченко Анастасії Олександрівни «Патофізіологічні механізми функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у нащадків опромінених тварин» виконана в Одеському національному медичному університеті під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Степанова Геннадія Федоровича.

Отримані результати дисертаційного дослідження, представлені наукові положення та висновки дозволяють на сучасному методичному рівні вирішити важливе наукове завдання патологічної фізіології та радіобіології, що полягає у встановленні дозозалежних механізмів раннього постпроменевого ремоделювання екстрацелюлярного матриксу у нащадків опромінених тварин.

Вважаю, що за актуальністю, науково-методичним рівнем виконання, обсягом і коректністю проведених досліджень, теоретичною та практичною значущістю отриманих результатів, повнотою публікацій і належним

оформленням дисертація Громадченко Анастасії Олександрівни «Патофізіологічні механізми функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у нащадків опромінених тварин» відповідає вимогам «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 січня 2022 р. № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Громадченко Анастасія Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент
доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри анатомії людини
Одеського національного
медичного університету

