

## ВІДГУК

офіційного опонента, Нетюхайло Лілії Григорівни, доктора медичних наук, професора, професор кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету МОЗ України, на дисертаційну роботу аспірантки кафедри медичної біології та хімії Громадченко Анастасії Олександрівни на тему «Патофізіологічні механізми функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у нащадків опромінених тварин», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ41.600.065, створену згідно з наказом в.о. ректора Одеського національного медичного університету №300-о від 07.05.2026 року на підставі рішення Вченої ради Одеського національного медичного університету від 07 травня 2026 року (протокол № 11) з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

### **Актуальність теми дисертаційної роботи**

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

Проблема міжпоколінних наслідків опромінення має особливу наукову й медико-соціальну значущість. Відомо, що іонізуюча радіація здатна спричиняти не лише гострі та віддалені зміни в опромінену організмі, але й формувати стійкі метаболическі, регуляторні та тканинні зсуви, які можуть проявлятися у потомства. У цьому аспекті особливо важливим є пошук ранніх біомаркерів, здатних відображати порушення ще до появи грубих морфологічних або функціональних змін.

Сполучна тканина є однією з ключових систем через яку реалізуються довготривалі наслідки ушкоджувальних впливів. Її стан визначається рівновагою між синтезом, дозріванням і деградацією колагену, активністю протеолітичних ферментів, вмістом глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти та метаболическим забезпеченням фібрилогенезу. Порушення цих процесів можуть призводити до втрати механічної стабільності матриксу, зниження тканинної резистентності, активації фіброгенезу та формування фіброзно-дистрофічних змін.

Актуальність дисертації підсилюється тим, що авторка досліджує ранній постнатальний період у нащадків опромінених тварин. Саме в цей час тканинні системи перебувають у фазі активного росту й диференціювання, а тому можуть бути особливо чутливими до міжпоколінних метаболических впливів. Виявлення ранніх дозозалежних змін екстрацелюлярного матриксу у

цей період має важливе значення для розуміння патогенезу віддалених наслідків радіаційного впливу.

Таким чином, обрана тема є сучасною, науково обґрунтованою та важливою для подальшого розвитку уявлень про патофізіологію міжпоколінних ефектів іонізуючого випромінювання.

### **Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами**

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

Зміст дисертації відповідає на пряму зазначеній науково-дослідній роботі, оскільки присвячений аналізу метаболічних і тканинних механізмів, що формуються внаслідок впливу іонізуючого випромінювання на батьківський організм і проявляються у потомства.

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

Достовірність результатів дисертаційної роботи забезпечена достатнім обсягом експериментального матеріалу, наявністю контрольної групи, використанням кількох доз  $\gamma$ -опромінення, аналізом як статевозрілих тварин, так і їхніх нащадків, а також комплексним набором біохімічних і статистичних методів.

Авторкою використано 120 статевозрілих білих щурів лінії Вістар і 190 нащадків віком один місяць. Такий обсяг експериментального матеріалу є достатнім для виконання поставлених завдань і проведення міжгрупових порівнянь.

Біохімічні методи дослідження підібрані адекватно до мети роботи. Визначення фракцій оксипроліну, колагенових фракцій, глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти, ферментів гіалуронатного метаболізму, колагенолітичної активності та аскорбінової кислоти дозволило всебічно охарактеризувати стан екстрацелюлярного матриксу.

Статистичний аналіз проведений із застосуванням сучасних методів обробки даних. Отримані результати викладено послідовно, висновки є логічними, обґрунтованими та відповідають завданням дисертаційної роботи.

Слід також відзначити, що авторка дотрималася біоетичних вимог до роботи з лабораторними тваринами. Опис умов утримання, параметрів опромінення, способів отримання біологічного матеріалу та виведення тварин з експерименту є достатнім для оцінки методичної коректності дослідження.

### **Оцінка мети, завдань і дизайну дослідження**

Мета дисертаційної роботи сформульована чітко й полягає у з'ясуванні дозозалежних механізмів постпроменевих зрушень у колагеновій та глікозаміноглікановій підсистемах екстрацелюлярного матриксу у потомства статевозрілих щурів, опромінених різними дозами, а також в ідентифікації ранніх дозочутливих маркерів ремоделювання.

Завдання дисертації відповідають поставленій меті й охоплюють основні біохімічні та патофізіологічні компоненти сполучної тканини. Авторкою передбачено визначення загального та фракційного оксипроліну, розчинного й нерозчинного колагену, глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти, активності гіалуронідази, гіалуронатсинтази, колагенолітичної активності, а також вмісту аскорбінової кислоти.

Експериментальний дизайн побудовано логічно. Дослідження проведено на статевозрілих щурах лінії Вістар та їхніх нащадках віком один місяць. Використання трьох доз тотального  $\gamma$ -опромінення – 1,0 Гр, 3,0 Гр і 5,82 Гр – дозволило простежити дозозалежність змін і зіставити ступінь ушкодження із характером перебудови екстрацелюлярного матриксу.

Позитивно слід оцінити те, що робота не обмежується вивченням лише потомства. Авторка попередньо аналізує зміни у статевозрілих опромінених тварин, а потім зіставляє їх із показниками у нащадків. Така послідовність дозволяє краще зрозуміти, які порушення є безпосередньою відповіддю на опромінення, а які можуть розглядатися як прояви міжпокоління впливу.

Вибір легень і шкіри як тканин для дослідження є методично виправданим. Обидва органи мають розвинений сполучнотканинний компонент, проте відрізняються за структурою, функцією, механічним навантаженням і характером матриксного ремоделювання. Це дозволило авторці продемонструвати не лише загальні, а й органоспецифічні прояви постпроменевих змін.

### **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.**

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у встановленні нових закономірностей дозозалежного й тканинно-специфічного ремоделювання екстрацелюлярного матриксу у нащадків тварин, які зазнали тотального  $\gamma$ -опромінення.

Уперше проведено комплексне профілювання показників колагенового та глікозаміногліканового обміну у потомства опромінених тварин із паралельним аналізом крові, сечі, легень і шкіри. Такий підхід дозволив оцінити системні й органні прояви порушень, а також виявити зв'язки між окремими метаболічними ланками.

Важливим результатом є встановлення високої чутливості фракційного складу оксипроліну до міжпокоління впливу іонізуючого випромінювання. Показано, що зміни вільного, пептиднозв'язаного та білковозв'язаного оксипроліну відображають не лише інтенсивність колагенового обміну, але й співвідношення між деградацією, неповноцінним дозріванням і структурною стабільністю колагенового пулу.

Суттєвою складовою наукової новизни є доведення значення аскорбінової кислоти як чинника, що обмежує повноцінне дозрівання колагену у потомства опромінених тварин. Авторкою обґрунтовано прогностичну інформативність співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну щодо ризику накопичення розчинних фракцій колагену та активації протеолітичних процесів.

Особливої уваги заслуговує встановлення гіалуронат-насиченого фенотипу матриксу, який характеризується зміною співвідношення між активністю гіалуронатсинтази та гіалуронідази, а також збільшенням частки гіалуронової кислоти у структурі глікозаміногліканового компоненту. Цей фенотип має важливе патогенетичне значення, оскільки пов'язаний із підвищенням гідратації матриксу, зміною тканинної проникності та активацією ремоделювання.

Уперше показано органоспецифічну розбіжність змін у легенях і шкірі потомства. Для легень характерним є зменшення стабільного нерозчинного колагенового пулу на тлі збільшення розчинних фракцій і підвищення колагенолітичної активності. Для шкіри більш типовим є збільшення нерозчинного колагену за одночасної активації колагенолізу, що може розцінюватися як ранній фіброгенний зсув.

Авторкою також інтегровано матриксні показники з функціональними характеристиками, зокрема фертильністю та радіорезистентністю потомства. Це дозволило розглядати порушення екстрацелюлярного матриксу не як ізольований біохімічний феномен, а як одну з ланок загального зниження адаптаційного потенціалу нащадків.

### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.**

Теоретичне значення дисертації полягає в розширенні сучасних уявлень про патофізіологічні механізми міжпоколінних наслідків іонізуючого випромінювання. У роботі переконливо показано, що потомство опромінених тварин має специфічний профіль змін сполучної тканини, який не можна звести лише до загального порушення метаболізму або неспецифічного стресу.

Дисертація поглиблює розуміння ролі екстрацелюлярного матриксу як чутливої системи, що відображає ранні наслідки радіаційного впливу. Авторка показує, що постпроменеве ремоделювання формується через поєднання кількох взаємопов'язаних процесів: сольобілізації колагену, зміни оксипролінових фракцій, порушення аскорбатзалежного дозрівання фібрил, активації колагенолітичної активності та перебудови гіалуронат-глікозаміногліканової підсистеми.

Важливим є те, що авторка не обмежується констатацією дозозалежного зростання або зниження окремих показників, а формує патофізіологічну концепцію, згідно з якою в потомства опромінених тварин зменшується «запас міцності» сполучнотканинного матриксу. Це положення має значення для подальшого вивчення фіброзно-дистрофічних процесів, тканинної резистентності й адаптації до ушкоджувальних впливів.

Практичне значення роботи полягає у створенні підґрунтя для формування панелі ранніх біомаркерів міжпоколінних радіаційних ефектів. Найбільший інтерес у цьому контексті становлять фракції оксипроліну, співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну, співвідношення гіалуронової кислоти до глікозаміногліканів, індекс гіалуронатсинтаза/гіалуронідаза, а також показники металозалежної та металонезалежної колагенолітичної активності.

Результати дисертації можуть бути використані при плануванні подальших експериментальних досліджень із вивчення радіаційно-індукованого фіброзу, порушень сполучної тканини, метаболічних і епігенетичних наслідків опромінення. Окрему цінність має формування референтних профілів для 1-місячних щурят, що створює порівняльну основу для майбутніх робіт.

Матеріали дисертації також мають навчально-методичне значення й можуть бути застосовані у викладанні патологічної фізіології, медичної біології, біохімії, радіобіології та експериментальної медицини.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальну роботу кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, кафедр патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Буковинського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Полтавського державного медичного університету, кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та кафедри анатомії, фізіології та патології ВПНЗ «Львівський медичний університет».

### **Загальна характеристика роботи**

Дисертація викладена на 206 сторінках комп'ютерного тексту. Робота має традиційну й логічну структуру, що включає анотації українською та англійською мовами, список опублікованих праць, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів, два розділи власних досліджень, розділ аналізу й узагальнення результатів, висновки, список використаних джерел і додатки.

**Назва** дисертаційної роботи сформульована відповідно до її змісту.

В **анотації** українською та англійською мовами стисло викладено результати наукового дослідження, представлені ключові слова. Подано список наукових праць авторки.

У **вступі** аргументовано актуальність теми, сформульовано мету, завдання, об'єкт, предмет, методи дослідження, наукову новизну та практичне значення.

**Огляд літератури** містить аналіз сучасних даних щодо сполучної тканини, механізмів дії іонізуючої радіації та особливостей тканинної відповіді на променеве ушкодження. Базуючись на аналізі літературних джерел, дисертантка науково обґрунтовує актуальність всебічного дослідження проблеми порушень функціонування сполучної тканини за умов впливу іонізуючого опромінення в організмах батьків та їх нащадків.

Огляд літератури написаний в науковому стилі, не містить повторів, а також інформації, що не має відношення до даної проблеми. В кінці розділу наведено узагальнення літературних даних, в якому у лаконічній формі визначено актуальність вибраної теми дослідження та доцільність її ретельного вивчення.

Розділ **«Матеріали та методи дослідження»** дає достатнє уявлення про експериментальний дизайн, розподіл тварин, методику отримання потомства, опромінення, забір біологічного матеріалу, біохімічні методи та статистичну обробку.

Робота виконана відповідно до існуючих вимог, на достатній кількості щурів. Дисертантка детально описує дизайн дослідження, що надає чітке розуміння методології дослідження, яке включає експериментальні, патофізіологічні, радіобіологічні, біохімічні та статистичні методи, що викладені в достатньому обсязі. Детально зазначені методи статистичної обробки одержаних результатів.

Результати власних досліджень викладено у 2 розділах.

**Третій розділ** присвячено аналізу функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у статевозрілих тварин після тотального  $\gamma$ -опромінення.

Цей розділ викладено на 34 сторінках, виокремлено 5 підрозділів. Отримані дані зведені у 17 таблиць. Результати даних досліджень опубліковані у 8 наукових роботах.

**Четвертий розділ** розкриває основний зміст дисертації, оскільки в ньому наведено результати дослідження нащадків, народжених від опромінених тварин.

Цей розділ викладено на 31 сторінці, виокремлено 5 підрозділів. Представлені в ньому 17 таблиць адекватно відображають отримані результати. Результати даних досліджень опубліковані у 6 наукових роботах.

Розділ **«Аналіз і узагальнення результатів досліджень»**, викладений на 37 сторінках, містить чіткий аналіз результатів власних досліджень. Авторкою об'єктивно проведений порівняльний аналіз зі співставленням оригінальних результатів з даними літературних джерел, які були опубліковані іншими вченими. Наведено узагальнення отриманих результатів і формування патофізіологічної моделі постпроменевого ремоделювання.

Список використаних джерел складений згідно із встановленими вимогами, включає 217 найменувань, що свідчить про достатню теоретичну базу дослідження та належне опрацювання сучасної наукової літератури. Всі цитовані джерела є сучасними, переважна більшість з них за останні 5 років.

### **Дотримання принципів академічної доброчесності**

Дисертаційна робота є самостійним завершеним дослідженням. У тексті наведено результати власних експериментальних спостережень, а використані положення інших авторів супроводжуються відповідними посиланнями. Ознак академічного плагіату, фабрикації або фальсифікації результатів під час ознайомлення з дисертацією не встановлено.

### **7. Повнота матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях**

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно відображені у наукових публікаціях здобувачки.

За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, серед яких 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, у тому числі одна стаття у виданні, що індексується у Scopus, а також 8 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

Тематика публікацій відповідає основним розділам дисертації та охоплює питання ролі аскорбінової кислоти й оксипроліну, ферментативного колагенолізу, глікозаміногліканів, гіалуринової кислоти, дестабілізації колагенового матриксу та вікових особливостей обміну сполучної тканини. Це свідчить про належну апробацію та відкритість основних результатів дослідження.

### **Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження**

Дисертація написана згідно з чинними вимогами ДАК МОН України. Дисертаційна робота заслуговує на позитивну оцінку. Принципових недоліків щодо змісту та оформлення немає.

Водночас окремі положення можуть бути предметом уточнення або подальшого розвитку.

1. Доцільним було б ширше обговорити можливий вплив статі нащадків на вираженість досліджуваних змін, оскільки гормональний статус і темпи постнатального розвитку можуть впливати на метаболізм сполучної тканини.
2. У дисертації переконливо показано інформативність панелі біомаркерів, однак у перспективі важливо визначити, які саме показники є найбільш чутливими, а які найбільш специфічними для раннього виявлення міжпоколінних радіаційних ефектів.
3. Частина цифрового матеріалу представлена у великих таблицях. Для більш наочного сприйняття дозозалежних закономірностей окремі результати можна було б додатково подати у вигляді графіків, схем або інтегральних діаграм.

Зазначені зауваження не знижують наукової цінності дисертації та мають рекомендаційний характер.

У процесі рецензування роботи виникли питання дискусійного характеру, які можуть бути корисними для наукового обговорення під час захисту.

1. Чому для оцінки міжпоколінних ефектів було обрано саме 1-місячний вік нащадків і як, на Вашу думку, могли б змінюватися досліджувані показники у більш пізні вікові періоди?

2. Яке патофізіологічне значення має роздільне визначення металозалежної та металонезалежної колагенолітичної активності у легенях і шкірі?

3. Чи можна розглядати гіалуронат-насичення матриксу як ранній самостійний механізм ушкодження сполучної тканини, чи воно є переважно вторинною реакцією на порушення колагенового обміну?

4. Чи дозволяє поєднання тканинних і системних показників відрізнити локальне ремоделювання матриксу від загального порушення сполучнотканинного обміну?

5. Які методи або маркери Ви вважаєте найбільш доцільними для наступного етапу дослідження, щоб поглибити уявлення про епігенетичну природу міжпоколінних змін?

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

Дисертаційна робота Громадченко Анастасії Олександрівни «Патофізіологічні механізми функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у нащадків опромінених тварин» є самостійною, завершеною науковою працею, присвяченою актуальній проблемі патологічної фізіології та радіобіології.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні патогенетичних механізмів дозозалежних і тканинно-специфічних порушень екстрацелюлярного матриксу у нащадків опромінених тварин. Авторкою обґрунтовано патогенетична значущість фракційного складу оксипроліну, аскорбатного забезпечення, гіалуронат-глікозаміногліканової підсистеми та колагенолітичної активності в якості ранніх маркерів постпроменевого ремоделювання сполучної тканини.

Робота має достатній експериментальний обсяг, належний методичний рівень, наукову новизну, теоретичне й практичне значення. Висновки дисертації є обґрунтованими, відповідають поставленим завданням і впливають з отриманих результатів. Основні положення роботи оприлюднені у фахових наукових виданнях і впроваджені в навчальний процес.

Дисертація оформлена згідно з вимогами, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40. За актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота відповідає вимогам, передбаченим пунктами 6-8 чинного «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 висувуються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, а її авторка, Громадченко Анастасія Олександрівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»..

**Офіційний опонент**

професор кафедри біологічної та біоорганічної хімії  
Полтавського державного медичного  
університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

**Лілія НЕТЮХАЙЛО**

Підпис Нетюхайло Л.П. засвідчую  
вчений секретар к.б.н. доцент



**Валентина ФІЛАТОВА**