

ВІДГУК

офіційного опонента Заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України **Зайця Любомира Мирославовича** на дисертаційну роботу **Громадченко Анастасії Олександрівни** «Патофізіологічні механізми функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у нащадків опромінених тварин», подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ41.600.065 Одеського національного медичного університету МОЗ України на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження

Дисертаційна робота Громадченко Анастасії Олександрівни присвячена важливій проблемі сучасної патологічної фізіології та радіобіології – вивченню механізмів формування функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у потомства тварин, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання.

Актуальність обраного напрямку визначається тим, що наслідки дії радіаційного чинника не обмежуються безпосереднім ушкодженням опроміненого організму. Сучасні експериментальні та клініко-епідеміологічні спостереження свідчать, що іонізуюче випромінювання може ініціювати довготривалі зміни регуляторних, метаболических та тканинних систем, які потенційно відображаються на стані потомства. Саме тому міжпоколінні ефекти опромінення залишаються однією з найбільш складних і водночас перспективних проблем радіобіології.

Особливе місце у цьому контексті посідає сполучна тканина. Вона є не лише механічною основою органів, але й активною метаболическою системою, яка реагує на ушкодження через зміну синтезу й деградації колагену, перебудову глікозаміногліканового компоненту, активацію протеолітичних ферментів, зміну гідратації міжклітинного матриксу та формування фіброзно-дистрофічних процесів. Ранні порушення цих механізмів можуть мати істотне значення для

подальшої тканинної резистентності, адаптаційного потенціалу й ризику розвитку пізніх структурних змін.

Дисертаційна робота є своєчасною, оскільки спрямована не лише на констатацію факту постпроменевого ушкодження, а й на виявлення ранніх дозочутливих показників, які відображають стан екстрацелюлярного матриксу у нащадків опромінених тварин. Такий підхід відповідає потребам сучасної експериментальної медицини, у якій особливо важливими є пошук біомаркерів ризику, встановлення патогенетичних механізмів ушкодження та формування підґрунтя для профілактичних і коригувальних стратегій.

Мені імпонує дана дисертаційна робота в силу її системності, вірної методологічної побудови, вираженої клінічної спрямованості та, звичайно, за принципово новими отриманими фактичними результатами, які висвітлюють перспективи клінічного застосування окремих результатів, а саме - прикладну перспективу для систем біомоніторингу осіб і популяцій, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання - в найближчому майбутньому.

Таким чином, впевнений, що дисертаційна робота, яка захищається, є актуальною та важливою для патологічної фізіології, клінічної патологічної фізіології, радіобіології, біохімії, дерматології, ревматології, а також для окремих суміжних клінічних та теоретичних дисциплін, що дозволяє говорити про широкий діапазон та системність отриманих результатів.

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

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. Здобувачка є співвиконавицею вказаної НДР.

Зміст дисертації повністю відповідає напряду зазначеної наукової теми, оскільки дослідження спрямоване на встановлення механізмів метаболічних і

тканинних порушень, що виникають у потомства після опромінення батьківського організму. Робота органічно поєднує радіобіологічний, патофізіологічний та біохімічний підходи.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність

Дисертаційна робота базується на ретельно спланованому експериментальному дослідженні з використанням достатньої кількості щурів-самців, що є загально визнаною моделлю для вивчення патофізіологічних процесів, релевантних до умов людського організму. Достовірність результатів дисертаційної роботи забезпечується адекватним експериментальним дизайном, використанням контрольних і дослідних груп, застосуванням дозового підходу та комплексним аналізом біохімічних маркерів у різних біологічних середовищах і тканинах.

Метою дисертаційного дослідження було з'ясувати дозозалежні механізми постпроменевих зрушень у колагеновій та глікозаміноглікановій підсистемах екстрацелюлярного матриксу у потомства статевозрілих щурів, опромінених різними дозами, та ідентифікувати ранні дозочутливі маркери ремоделювання.

Поставлена мета є чіткою, науково обґрунтованою і повністю відповідає назві дисертації. Завдання дослідження побудовані послідовно та охоплюють основні компоненти екстрацелюлярного матриксу, зокрема колагеновий обмін, глікозаміноглікани, гіалуронову кислоту, активність ферментів гіалуронатного метаболізму, колагенолітичну активність і забезпеченість аскорбіновою кислотою.

Дослідження виконано на достатньому експериментальному матеріалі. Авторкою використано 120 статевозрілих білих щурів лінії Вістар і 190 їхніх нащадків віком один місяць. Статевозрілих тварин піддавали одноразовому тотальному γ -опроміненню у дозах 1,0 Гр, 3,0 Гр і 5,82 Гр, що дозволило оцінити дозозалежність змін і простежити перехід від помірних до більш виражених проявів постпроменевого ремоделювання.

Методичний підхід заслуговує на позитивну оцінку. У роботі досліджено не один ізольований показник, а систему взаємопов'язаних маркерів, які

відображають синтез, дозрівання, деградацію та структурну стабільність колагену, а також стан гіалуронат-глікозаміногліканової підсистеми матриксу. Саме комплексність методичного дизайну дозволила авторці сформулювати не лише описові, а й механістичні висновки.

Обґрунтованість висновків підтверджується достатнім обсягом експериментального матеріалу, використанням комплексу сучасних біохімічних методів дослідження та коректною статистичною обробкою отриманих даних. Автором проаналізовано показники, що відображають ключові ланки зміни функціонування сполучної тканини у відповідь на вплив іонізуючого опромінення, а саме ретельно простежені внутрішньоорганні – в легенях та шкірі – зміни. Такий підхід дозволяє комплексно оцінити патофізіологічні механізми індукованих впливом іонізуючого опромінення системних внутрішньоорганних порушень, урахування яких має бути провідним при складанні та тестуванні ефективності схем комплексної патогенетично обґрунтованої корекції.

Статистична обробка результатів проведена з використанням сучасних підходів, включаючи перевірку характеру розподілу, кореляційний аналіз і оцінку статистичної значущості відмінностей. Це підвищує достовірність отриманих результатів і обґрунтованість сформульованих положень.

Загалом дисертаційна робота характеризується високим ступенем обґрунтованості наукових положень, достовірністю отриманих результатів і коректністю сформульованих висновків та рекомендацій, що дозволяє вважати їх науково вірогідними та значущими для розвитку сучасної експериментальної патофізіології.

4. Новизна дослідження та отриманих результатів

Наукова новизна дисертації полягає у поглибленні уявлень про міжпоколінні наслідки дії іонізуючого випромінювання на систему сполучної тканини та у встановленні дозозалежних механізмів ремоделювання екстрацелюлярного матриксу у потомства опромінених тварин.

Особливої уваги заслуговує те, що авторка запропонувала розглядати постпроменеві зміни сполучної тканини не як одновекторний процес, а як

сукупність взаємопов'язаних зрушень у кількох регуляторно-метаболических блоках. До таких блоків належать фракційний склад оксипроліну, стан розчинного й нерозчинного колагену, активність колагенолітичних систем, рівень аскорбінової кислоти, вміст глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти, а також співвідношення між активністю гіалуронатсинтази та гіалуронідази.

Вперше проведено інтегральне дозо- та тканинно-специфічне профілювання обміну екстрацелюлярного матриксу у нащадків тварин, опромінених різними дозами. У роботі показано, що формування гіалуронат-насиченого фенотипу матриксу супроводжується змінами колагенолітичної активності та перерозподілом фракцій оксипроліну.

Цінним є встановлення різної спрямованості змін у легенях і шкірі. У легенях нащадків опромінених тварин переважають ознаки дестабілізації колагенового каркаса, що проявляється втратою нерозчинного колагену, зростанням розчинного пулу та посиленням колагенолітичної активності. У шкірі, навпаки, виявлено збільшення нерозчинного колагену на тлі активованого колагенолізу, що може свідчити про ранній фіброгенний тип ремоделювання.

Важливим науковим результатом є обґрунтування ролі аскорбінової кислоти як чинника, що лімітує повноцінне дозрівання колагенових структур. Зниження співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну розглядається авторкою як один із показників, що відображає ризик накопичення нестабільних розчинних колагенових фракцій і посилення протеолізу.

Новим є також інтегрування показників фертильності та радіорезистентності з маркерами стану екстрацелюлярного матриксу. Такий підхід дає змогу пов'язати біохімічні зрушення з функціональними наслідками для потомства та розглядати порушення сполучної тканини як одну з важливих патогенетичних ланок зниження адаптаційного резерву.

5. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає в уточненні патофізіологічних механізмів раннього ремоделювання екстрацелюлярного матриксу у потомства після опромінення батьківського організму. Авторкою

сформовано цілісну модель, згідно з якою міжпоколінні наслідки радіаційного впливу реалізуються через поєднання колагенової дестабілізації, аскорбатного обмеження дозрівання фібрил, гіалуронат-детермінованого підвищення гідратації матриксу та дисбалансу колагенолітичних процесів.

Практичне значення дослідження полягає у можливості використання отриманих результатів як основи для розроблення панелі ранніх біомаркерів міжпоколінних радіаційних ефектів. Найбільш перспективними для такого підходу є фракційний склад оксипроліну, співвідношення пептиднозв'язаного до вільного оксипроліну, співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну, співвідношення гіалуронової кислоти до глікозаміногліканів, індекс гіалуронатсинтаза/гіалуронідаза та питома характеристика металозалежної й металонезалежної колагенолітичної активності.

Практичний інтерес становить також формування референтних профілів для 1-місячних щурят, що може бути корисним для подальших експериментальних досліджень, у яких вивчаються ранні постнатальні наслідки дії ушкоджувальних факторів.

Результати дисертації можуть бути використані у навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології, медичної біології, біохімії, радіобіології та експериментальної медицини. Вони також створюють підґрунтя для подальших досліджень, спрямованих на розробку профілактичних і корекційних підходів до постпроменевого ремоделювання сполучної тканини.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес 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».

Наявність актів впровадження свідчить про те, що результати дисертації мають не лише теоретичне, а й навчально-методичне значення, а матеріали роботи можуть бути використані для підготовки здобувачів вищої медичної освіти з питань патофізіології променевого ушкодження, міжпоколінних ефектів і порушень сполучної тканини.

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій

Основні положення дисертаційної роботи було представлено на XXI Міжнародній конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2024 р.), XXII Міжнародній конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2025 р.), XXI Конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (Тернопіль, 2025 р.), XV Міжнародній науково-практичній конференції «Міжнародний форум: проблеми та наукові рішення» (Мельбурн, Австралія, 2025 р.), VI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні напрямки і течії в науці» (Люксембург, Велике Герцогство Люксембург, 2025 р.), X Міжнародній науково-практичній конференції «Наукова спільнота: міждисциплінарні дослідження» (Гамбург, Німеччина, 2025 р.), IX Міжнародній науковій та теоретичній конференції «Модернізація сучасної науки: досвід та тенденції» (Глазго, Шотландія, 2025 р.), III Міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях» (Одеса, 2025 р.).

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 12 друкованих праць, з яких – 4 статті (3 статті у фахових виданнях України категорії Б і 1 стаття у фаховому журналі України категорії А, що реферується міжнародною наукометричною базою *Scopus*. Окрім того, опубліковано 8 тез доповідей у

матеріалах конгресів і конференцій.

7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі

Дисертаційна робота має ознаки самостійного завершеного наукового дослідження. Використані положення інших авторів супроводжуються посиланнями на відповідні джерела. Текст роботи, характер подання результатів, структура висновків і перелік публікацій дають підстави вважати, що дисертація виконана з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Ознак академічного плагіату, фабрикації або фальсифікації результатів під час ознайомлення з роботою не виявлено.

8. Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Рукопис дисертації Громадченко Анастасії Олександрівни відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України №40 від 12.01.2017 року зі змінами, внесеними наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019. Дисертація викладена державною мовою на 206 сторінках комп'ютерного набору, містить 18 рисунків і 31 таблицю.

Дисертаційна робота викладена на 206 сторінках і має традиційну для кваліфікаційних наукових праць структуру. Вона складається з анотацій українською та англійською мовами, списку опублікованих праць, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, що налічує 217 найменувань (41 кирилицею та 176 латиницею), і додатків.

У вступі стисло охарактеризовано актуальність проблеми, стан її дослідження, визначено основні невивчені питання, сформульовано мету, завдання, зазначено об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, а також особистий внесок здобувачки.

Розділ 1 «Огляд літератури» має системний характер і відображає сучасний стан наукових уявлень про особливості будови та функціонування сполучної тканини, механізми дії іонізуючої радіації на організм і роль сполучної

тканини у відповіді на променеве ушкодження. Розділ є логічним і створює теоретичне підґрунтя для власних досліджень. Огляд літератури не носить описового характеру, а має аналітичну спрямованість і логічно підводить до формулювання власних експериментальних завдань.

У розділі 2 «*Матеріали та методи дослідження*» детально охарактеризовано дизайн експерименту, наведено розподіл тварин на групи, описано біоетичні аспекти, методи отримання потомства, параметри опромінення, методи визначення оксипроліну, колагену, глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти, активності ферментів і статистичні методи. Застосовані методики є сучасними, адекватними поставленим завданням і забезпечують відтворюваність результатів.

Робота має логічну внутрішню побудову. Спочатку авторка аналізує стан сполучної тканини у статевозрілих тварин після опромінення, що створює основу для розуміння первинних постпроменевих змін. Надалі досліджується потомство цих тварин, що дозволяє виявити міжпоколінні наслідки та порівняти їх із вихідними змінами у батьківському поколінні.

Розділ 3, який викладений на 34 сторінках, має 5 підрозділів та присвячений аналізу механізмів функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у статевозрілих тварин після тотального γ -опромінення. Розділ містить важливу інформацію щодо дозозалежних змін, які формуються у батьківському поколінні. В кінці розділу авторка наводить 6 висновків, які підсумовують викладені фактичні дані.

Отримані дані зведені у 15 таблиць. За матеріалами розділу опубліковано 8 наукових робіт.

Розділ 4, який викладений на 27 сторінках, має 5 підрозділів та є провідним у розкритті теми дисертації, оскільки в ньому розглянуто порушення сполучної тканини у нащадків, народжених від опромінених тварин. Саме тут найбільш повно розкрито міжпоколінний аспект роботи та продемонстровано органоспецифічні особливості змін. В кінці розділу авторка наводить 6 висновків.

Отримані дані викладені у 16 таблицях. За матеріалами розділу опубліковано 6 наукових робіт.

Розділ 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», який викладений на 37 сторінках, містить ґрунтовне узагальнення отриманих результатів і формування цілісної патофізіологічної концепції. Авторка узагальнює отримані фактичні дані, для чого наводить 17 рисунків, та встановлює причинно-наслідкові зв'язки між порушенням екстрацелюлярного матриксу в нащадків опромінених щурів і поєднанням колагенової дестабілізації, гіалуронатного ремоделювання, аскорбатного обмеження й активації колагенолізу.

Висновки дисертації є логічними, чітко сформульованими, впливають із отриманих результатів і відповідають поставленим завданням. Авторка коректно інтерпретує дані, не обмежуючись простим описом відмінностей між групами, а намагається пояснити їх з позицій патофізіології матриксного ремоделювання.

Позитивним вважаю факт врахування в науковій роботі органоспецифічності змін. Аналіз легень і шкіри дозволив продемонструвати, що навіть у межах однієї системи сполучної тканини реакція різних органів на міжпоколінний вплив опромінення може бути неоднаковою. Це підвищує наукову цінність роботи й робить висновки більш змістовними. Відзначу, що структура дисертації є продуманою, логічно вибудованою та повністю відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії за медико-біологічним напрямом.

Список використаних джерел містить 217 найменувань, серед яких значна частка англомовних публікацій, що свідчить про належне опрацювання сучасної міжнародної літератури.

9. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Аналіз дисертації показує, що вона виконана на високому науковому та методичному рівні, має очевидну актуальність і базується на репрезентативній вибірці експериментальних груп тварин.

Вірна та науково обґрунтована методологічна побудова дисертаційної роботи, використання сучасних патофізіологічних, експериментальних,

радіобіологічних, біохімічних методів, а також коректна статистична обробка забезпечують високу точність отриманих результатів.

Послідовне вирішення завдань дозволило автору зробити чіткі висновки, які повністю відображають суть дослідження та підтверджують його завершеність і практичну цінність. Ретельне вивчення рукопису свідчить про відсутність суттєвих методологічних помилок чи принципових недоліків, які могли б знизити загальну високу оцінку роботи.

Однак, під час ознайомлення з текстом, виникли деякі побажання та зауваження, які мають переважно рекомендаційний характер і спрямовані на покращення сприйняття матеріалу.

1. У роботі наведено переконливі біохімічні докази порушення стану екстрацелюлярного матриксу, однак морфологічна візуалізація змін у легенях і шкірі могла б додатково посилити доказову базу, особливо щодо оцінки фіброгенезу, просторового розподілу колагену та ступеня ремоделювання тканин.

2. У дисертації детально розглянуто оксипролінові фракції, гіалуронову кислоту, глікозаміноглікани й колагенолітичну активність, проте окремі молекулярні регулятори матриксного ремоделювання, зокрема TGF- β , MMP/TIMP та маркери оксидативного стресу, залишаються перспективою для подальшого дослідження.

3. Деякі таблиці містять значний обсяг цифрової інформації. Для полегшення сприйняття доцільним було б частину результатів додатково представити у вигляді узагальнювальних графічних моделей або інтегральних схем дозозалежних змін.

4. Перспективи практичного використання запропонованої панелі біомаркерів окреслені достатньо переконливо, однак у подальшому доцільно деталізувати критерії відбору найінформативніших показників для потенційного біомоніторингу.

Наведені зауваження не мають принципового характеру, не знижують наукової цінності дисертаційної роботи та можуть розглядатися як напрями подальшого розвитку дослідження.

У межах дискусії хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

1. Чим обґрунтований вибір застосованих доз іонізуючого опромінення 1,0 Гр, 3,0 Гр і 5,82 Гр у дизайні дослідження і яку патофізіологічну інформацію дозволило отримати порівняння цих доз?
2. Чому для аналізу тканинних проявів постпроменевого ремоделювання було обрано саме легені та шкіру і чи можна вважати виявлені зміни універсальними для всієї системи сполучної тканини?
3. Яке значення має зниження аскорбінової кислоти у механізмах порушення колагенового обміну у потомства опромінених тварин?
4. Які напрями подальших досліджень Ви вважаєте найбільш перспективними для поглиблення отриманих результатів і наближення їх до практичного біомоніторингу?

10. 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», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Степанова Геннадія Федоровича, є завершеною кваліфікаційною науковою працею, у якій вирішено актуальне завдання сучасної патологічної фізіології та радіобіології – встановлено дозозалежні механізми раннього ремоделювання екстрацелюлярного матриксу у потомства тварин, опромінених різними дозами.

Робота характеризується актуальністю, достатнім експериментальним обсягом, науковою новизною, теоретичною і практичною значущістю, належним методичним рівнем та обґрунтованістю висновків. Основні результати дисертації опубліковані у фахових наукових виданнях, апробовані на наукових форумах і впроваджені у навчальний процес закладів вищої медичної освіти.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом і методологічним підходом до проведення досліджень, практичною і теоретичною значущістю отриманих результатів, за висновками дисертаційна робота відповідає чинним 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 12.01.2022 р. № 44, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а також «Вимогам до оформлення дисертацій», затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 із змінами. Авторка дисертації, Громадченко Анастасія Олександрівна, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського національного медичного
університету МОЗ України
Заслужений діяч науки і техніки України
доктор медичних наук, професор



Любомир ЗАЯЦЬ