

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри гістології та ембріології  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, доктора біологічних наук,  
професора Небесної Зої Михайлівни на дисертаційну роботу  
Шаповалової Анни Сергіївни на тему «Морфофункціональні особливості  
розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук  
ефективних шляхів його лікування», представлену  
до захисту у разову спеціалізовану вчену раду Інституту фізіології  
ім. О.О. Богомольця НАН України для розгляду та проведення захисту  
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань  
22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

### Ступінь актуальності обраної теми.

Серед захворювань органів дихання велику питому вагу складає пневмонія. На сьогодні ця патологія залишається у центрі уваги пульмонологів, фтизіатрів, терапевтів, патологоанатомів, патофізіологів, що пов'язано з високим рівнем розповсюдженості, зростанням ускладнень і частою причиною смерті, особливо у дітей та ослаблених хворих. Негоспітальна пневмонія є провідною причиною смерті від усіх інфекційних захворювань у всьому світі. Незважаючи на всі успіхи і отримані знання про перебіг цієї хвороби, її ускладнень, факторах ризику, ефективності різних антибіотиків, захворюваність на негоспітальну пневмонію продовжує зростати серед літніх, що особливо актуально з огляду останніх демографічних тенденцій. Щорічна кількість випадків пневмонії в Європі оцінюється приблизно в 5-12 випадків на 1000 осіб. В Україні захворюваність на негоспітальну пневмонію складає близько 400 випадків на 100 000 дорослого населення.

Для пневмонії характерне інфекційне запалення нижніх дихальних шляхів з обов'язковим ураженням альвеол, яке виявляють клінічно за респіраторною симптоматикою і запальною інфільтрацією раніше не уражених ділянок тканини легень. Пневмофіброз - це незворотне прогресуюче

заміщення тканини легені рубцевою тканиною з подальшим ремоделюванням легені. Рубцювання легені може бути викликане безліччю факторів, в тому числі пневмоніями. Пошкодження легень, викликане пневмофіброзом, необоротне, але медикаментозна терапія може допомогти в значній мірі попередити та полегшити перебіг захворювання і покращити якість життя пацієнта. Для уповільнення прогресування фіброзних змін у паренхімі легень рекомендується прийом антиоксидантів, імуномодуляторів і засобів з протифіброзними властивостями.

В останні роки велика увага науковців присвячена вивченню морфологічних та патофізіологічних змін саме респіраторного відділу легень за умов запальних захворювань легень та вивченню ефективності застосування профілактичних і лікувальних препаратів при цих станах, в тому числі з метою профілактики фібротичних і склеротичних змін в легенях.

У зв'язку з цим, дисертаційна робота Шаповалової Анни Сергіївни яка присвячена встановленню особливостей структурно-функціональних змін легень за умов хронічної пневмонії та застосуванні препаратів Ліпіну та уридину актуальна, своєчасна і важлива як з теоретичної так і практичної точки зору.

#### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертаційна робота Шаповалової Анни Сергіївни виконана відповідно до плану наукових досліджень відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» (№ державної реєстрації 0119U103909) а дисертантка є співвиконавцем вказаної науково-дослідної роботи.

Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Використані автором методи дослідження дозволяють вирішити поставлені завдання, а статистичний аналіз забезпечив достовірність отриманих

результатів. Усі наукові положення роботи та висновки обґрунтовані та відповідають меті та завданням дослідження.

За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 3 статті у фахових наукових виданнях України, 2 з яких у наукових виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 10 публікацій у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. В опублікованих працях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи, які свідчать про повноту викладу наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

**Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.**

В науковій роботі вперше з'ясовано ефект впливу активатора мітоКАТФ (препарат уридин) на якість зовнішнього дихання за умов змодельованої пневмонії в залежності від початку його використання. Досліджено, що використання уридину в ранні терміни сприяло інтенсифікації енергетичного метаболізму та нормалізацію прооксидантно-антиоксидантної системи. В пізні терміни експериментального його введення встановлено пригнічення функціональних показників дихальної системи.

Уперше за допомогою електронномікроскопічного методу продемонстровано, що використання препарату уридину, попереджає розвиток пневмосклерозу незалежно від терміну введення препарату.

Уперше визначено, що застосування препарату Ліпіну чинило позитивний вплив на ультраструктурну організацію компонентів аерогематичного бар'єру респіраторного відділу легень, стану сурфактантної системи, внутрішньоальвеолярного набряку, зовнішнього дихання та газообміну, відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання. Показано, що використання препарату Ліпіну знижує прояви пневмосклерозу, як за рахунок зниження продукції фібробластами

колагенових волокон так і за рахунок компенсаторних механізмів з формуванням незміненої тканини легень.

В опублікованих працях належним чином і в повному обсязі представлені результати досліджень, що мають закономірні наукові висновки.

**Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Ступінь обґрунтованості дисертації підтверджується обсягом досліджуваного матеріалу, достатнім об'ємом проведених досліджень, правильним вибором методологічних підходів та інформативних методів, достовірній статистичній обробці даних. Встановлені дані дисертаційної роботи ілюстровано якісними електроннограмами, таблицями та діаграмами із статистично обробленим цифровим матеріалом, що вказує на доказовість та документально підтверджує проведення досліджень, полегшує сприйняття матеріалу, підкреслює високу обґрунтованість дисертаційних положень. Висновки дисертаційної роботи є логічними, базуються на основних положеннях дослідження та відповідають поставленим завданням.

**Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Дисертантка демонструє високий рівень наукового підходу до дослідження, уміння вирішувати поставлені наукові завдання. За допомогою широкого спектру методів дослідження: експериментального, інструментального, електронномікроскопічного, морфометричного, статистичного, здобувачка вивчила особливості зовнішнього дихання у щурів з експериментальною пневмонією на різних етапах розвитку пневмосклерозу з детальним дослідженням його ультраструктурних особливостей розвитку. Також, досліджено зміни вентиляторної функції легень, зовнішнього дихання у хворих з пневмонією та пневмосклерозом характер ультраструктурних змін. Вивчено зміни зовнішнього дихання та ультраструктури тканини легень у

пацієнтів з пневмонією та пневмосклерозом при лікуванні із застосуванням екзогенних фосфоліпідів та при активації мітоКАТФ.

Тому вважаю, що поставлені наукові завдання авторкою виконані на високому методологічному рівні, а Шаповалова Анна Сергіївна є самостійним науковцем, що оволоділа необхідними компетентностями рівня доктора філософії.

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

Одержані авторкою наукові результати розкривають особливості основних патогенетичних механізмів розвитку легневих ускладнень при пневмонії, розвитку пневмосклерозу, а також за умов корекції екзогенними фосфоліпідами та при активації мітоКАТФ. Отримані дані можуть слугувати теоретичним підґрунтям у комплексному лікуванні хворих пульмонологічного профілю.

Отримані результати допомагають поглибити теоретичне розуміння адаптаційних процесів у легенях за умов пневмонії та розвитку пневмофіброзу, із корекцією препаратами фосфоліпідів у формі ліпосом (препарат Ліпіну) і активації АТФ-залежних мітохондріальних калієвих каналів (уридину), а також є основою для використання результатів у науково-практичній діяльності та навчальному процесі при підготовці профільних фахівців.

Основні положення та висновки дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу на кафедрі внутрішньої медицини Донецького національного медичного університету та відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України.

#### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Дисертаційна робота Шаповалової Анни Сергіївни викладена українською мовою і має структуру у відповідності до сучасних вимог. Обрані методи дослідження дозволили досягти поставленої мети та вирішити

завдання дисертації. Отримані результати роботи представлені статистично обробленими даними. Дисертацію викладено на 157 сторінках машинописного тексту, включає 32 рисунки та містить 2 таблиці. Наукова робота складається із анотацій, змісту, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, та додатків.

В «Анотаціях» поданих українською та англійською мовами стисло наведені основні положення дисертаційної роботи.

У «Вступі» авторка логічно обґрунтовує актуальність теми наукової роботи та необхідність вирішення задачі – встановлення морфофункціональних особливостей розвитку пневморсклерозу при хронічній пневмонії (в клініці та експерименті) і пошук ефективних шляхів його лікування. У даному розділі чітко визначені мета і задачі дослідження, вказана наукова новизна та практична цінність дисертаційної роботи, представлені матеріали апробації та публікації.

В першому розділі «Огляд літератури» авторка проводить детальний аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних першоджерел щодо сучасного стану досліджень щодо механізмів розвитку хронічного запалення легень та різних типів пневмоній, патогенетичних механізмів формування пневмофіброзу, підходів до лікування пневмонії та пневмофіброзу, лікувальних властивостей екзогенно введених фосфоліпідів у формі ліпосом (препарат Ліпіну) і активації АТФ-залежних мітохондріальних калієвих каналів (уридину).

В розділі другому «Матеріали та методи дослідження» авторка описує об'єкт дослідження, методи обробки отриманого матеріалу, що був необхідний для досягнення поставлених завдань. Представлені критерії відбору пацієнтів для включення в дослідження, відповідність засадам Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку

з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р. і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Експериментальні дослідження проведені на лабораторних статевозрілих білих щурах, які вважаються придатними для даних експериментів. Утримання та маніпуляції з тваринами проводились у відповідності до існуючих вимог та положень України та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (1986 р.).

У третьому розділі «Результати досліджень» представлені результати власних дослідження які відображають характеристики рестриктивної дихальної недостатності при експериментальній пневмонії та у пацієнтів з хронічною пневмонією, ультраструктурні зміни тканини легень при експериментальній пневмонії, у пацієнтів з пневмонією та осіб, померлих від рестриктивної дихальної недостатності, вплив фосфоліпідів та уридину на морфофункціональний стан дихальної системи при експериментальній та хронічній пневмонії, застосування фосфоліпідів та уридину для корекції морфо-функціональних пошкоджень легень при експериментальній пневмонії. Розділ ілюстрований якісними електронограмами, містить таблиці.

У четвертому розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», дисертантка досить вдало проводить аналіз отриманих результатів у вигляді порівняння основних етапів проведених досліджень. В цьому розділі наведені основні положення роботи, отримані дані співставлені з літературними.

Робота закінчується шістьма висновками, які відповідають завданням дослідження, висвітлюють новизну проведених досліджень. Висновки повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманому авторкою фактичному матеріалі.

Список використаної літератури включає 221 джерело, на які є посилання у роботі, оформлені згідно вимог.

### **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Практичне застосування результатів дисертаційного дослідження Шаповалової А.С. можливе в пульмонологічних стаціонарах, терапевтичних відділеннях, в практиці сімейних лікарів, що буде спрямоване на попередження розвитку ускладнень пневмоній, в тому числі пневмофіброзу. Отримані дані проведеного наукового дослідження, можуть використовуватися як в теоретичній патофізіології, та патоморфології так і в практичній медицині і, отже, можуть в подальшому впроваджуватися у практичну діяльність відповідних лікувально-профілактичних установ.

### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Зміст дисертації відповідає темі дослідження і розкриває її суть. Дисертаційна робота написана українською мовою, оформлена згідно існуючих вимог. Оцінюючи дисертаційну роботу Шаповалової А.С. загалом позитивно, слід відмітити деякі недоліки і побажання:

1. Перелік умовних скорочень доцільно було б навести в алфавітному порядку для кращого сприйняття матеріалу.
2. В тексті дисертаційної роботи зустрічаються некоректні вислови, зокрема: “легенева тканина”, “перебудова функції”, “розплавлення крист”, та інші.
3. Для комплексного розуміння та інтерпретації морфологічних змін в легенях груп спостереження при експериментальній пневмонії та пневмосклерозі, доцільно було б провести гісто- та гістохімічне дослідження фрагментів легень.
4. У підрозділі 3.2 розділу 3 “Власних досліджень” недоцільно наводити порівняльний аналіз наукових даних інших дослідників, варто було б це представити у розділі “Аналіз і узагальнення результатів дослідження”.



5. На деяких мікрофотографіях доцільно було б представити детальніше позначення для кращого розуміння представлених структур.
6. У тексті дисертації допущені окремі стилістичні та граматичні неточності.

При аналізі дисертаційної роботи виникло декілька запитань, переважно дискусійного характеру, на які хотілося б почути відповідь дисертантки:

1. Скажіть, будь ласка, респіраторні чи секреторні епітеліоцити стінки альвеоли зазнавали найбільш виражених деструктивних змін в динаміці розвитку експериментальної пневмонії та пнефіброзу у групах спостереження?
2. В дисертаційній роботі Ви використовуєте твердження “мітохондріальний апарат”, поясніть, що включає це поняття?
3. Вкажіть чи встановлена Вами мітофагія в клітинах стінки альвеоли респіраторного відділу легень дослідних груп є специфічною ультраструктурною ознакою при пневмонії та пневмосклерозі?

Вказуючи на існуючі незначні недоліки, слід визнати загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи. Зазначені неточності не знижують наукової цінності практичного і теоретичного значення, новизни одержаних результатів і вагомості висновків дисертації.

#### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

При опрацюванні матеріалів дисертації Шаповалової Анни Сергіївни на тему: «Морфофункціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування», аналізу наукових публікацій дисертантки, не було виявлено порушень академічної доброчесності, ознак плагіату, фальсифікацій чи інших порушень.

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Шаповалової Анни Сергіївни на тему: «Морфофункціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування», яка присвячена

вирішенню наукового завдання, що полягає у з'ясуванні патогенетичних механізмів та морфологічних особливостей розвитку пневнофіброзу легень за умов пневмонії та застосуванні коригуючих препаратів. За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, методичним і теоретичним рівнем, достатністю і повнотою опублікування результатів, апробації на наукових форумах різного рівня, достовірністю висновків, науковою новизною, дисертаційна робота повністю 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 № 44 від 12 січня 2022 року та вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12 січня 2017 року № 40, а її авторка Шаповалова Анна Сергіївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:  
 доктор біологічних наук,  
 професор, завідувач кафедри гістології та ембріології  
 Тернопільського національного  
 медичного університету ім. І.Я. Горбачевського  
 МОЗ України

Зоя НЕБЕСНА

