

ВІДГУК РЕЦЕНЗЕНТА

Кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника відділу
клінічної фізіології сполучної тканини

Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ

Янко Романа Васильовича

на дисертаційну роботу

**Шаповалової Анни Сергіївни «Морфофункціональні особливості розвитку
пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів
його лікування»,**

представлену на спеціалізовану вчену раду ID 4368 Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця НАН України для розгляду та проведення разового
захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222
«Медицина»

- **Актуальність теми дисертаційної роботи**

В останні роки проведено багато досліджень, присвячених проблемі пневмосклерозу, але остаточної ясності в діагностиці та лікуванні цього захворювання немає. Пошук механізмів гальмування процесів фіброзування є актуальним питанням сучасної пульмонології. Тривалий час фіброз легеневої тканини вважали незворотним процесом, але в останні десятиріччя з'явилися докази щодо його регресу та попередження формування. На сьогодні відомо, що фосфоліпіди уповільнюють синтез колагену. Так як колаген допомагає заміщенню епітеліальної тканини сполучною. Фосфоліпіди в ліпосомальній формі можуть мати антифібротичний ефект, здатні пригнічувати фіброгенез та забезпечувати елімінацію надлишкової фіброзної тканини. Отримані дані, як слушно зазначила дисертантка, потребують подальшого вивчення. До того ж принципово новим способом корекції легеневого фіброзу може бути використання уридину – активатора мітохондріальних АТФ-залежних K^+ -каналів (а можливо й інших речовин подібної спрямованості). Проте його застосування для лікування пневмонії залишається практично не дослідженим. Все зазначене становить актуальність представленої роботи.

- **Наукова новизна отриманих результатів, теоретичне та практичне значення дослідження**

В дисертаційній роботі вперше показано відмінності впливу активатора мітоКАТФ (препарат уридин) на функцію зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії в залежності від строків початку його застосування для корекції виникаючих пошкоджень. Показано, що застосування уридину на початку захворювання мало стимулюючий вплив, сприятливо впливало на енергетичний метаболізм та оксидантно-прооксидантну систему. Однак, його введення в більш пізні терміни пригнічувало функції дихальної системи, що, певно, в подальшому могло би

прогресувати. Також вперше було показано, що застосування активатора мітоКАТФ здатне завадити формуванню ультраструктурних проявів пневмосклерозу незалежно від строку початку його застосування.

Продemonстровано, що використання фосфоліпідів позитивно впливало на ультраструктуру тканини легень, а отже і на функцію зовнішнього дихання та газообміну, відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання, кисневого ефекту дихального циклу та перешкоджало розвитку внутрішньоальвеолярного набряку легень, поліпшувало стан мітохондріального апарату клітин та аерогематичного бар'єру. Доведено що препарат зменшує прояви пневмосклерозу, причому зниження інтенсивності проростання колагенових волокон може завдячувати або первинному зменшенню появи нових волокон, або вторинному зникненню колагену за рахунок формування компенсаторних механізмів і утворенню нативної легеневої тканини.

За результатами роботи встановлені основні підходи до використання засобів корекції легеневого фіброзу.

Результати, отримані в роботі, мають як фундаментальне, так і практичне значення, оскільки розширюють існуючі уявлення про механізми формування пневмофіброзу та вибір способу його корекції – екзогенні фосфоліпіди («ремонт» клітинних мембран) або уридин (активація мітоКАТФ).

Експериментально обґрунтовано доцільність апробації в клінічній практиці фосфоліпідів у ліпосомальній формі та активатора АТФ-залежного K^+ -каналу для лікування пневмоній.

Практична цінність даної роботи полягає у встановленні того факту, що обрання фосфоліпідів або уридину, як допоміжного лікарського засобу сприятиме підвищенню ефективності лікувального процесу, зменшенню невиправданих витрат та ризиків для пацієнтів, зниженню смертності та інвалідизації, збільшенню очікуваної тривалості життя населення України.

• Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи

Дисертантка опрацювала та критично оцінила наявні в науковій літературі дані щодо тематики проведеного дослідження.

Отримані результати та зроблені висновки цілком обґрунтовані оскільки дані отримані на достатній кількості піддослідних тварин та із залученням даних обстежених пацієнтів із застосуванням сучасних та адекватних методів дослідження. Представлені результати статистично оброблені та надані в дисертаційній роботі з використанням табличного та ілюстративного матеріалу.

• Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами ІФ ім. О.О. Богомольця НАН України

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової програми відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» (№ державної реєстрації 0119U103909).

- **Опрацьованість літературних джерел**

Як зазначено вище, Шаповалова А.С. вдумливо та ґрунтовно ознайомилась з достатньою кількістю літературних джерел, які переважно належать до останніх років досліджень вчених, про що свідчить огляд літератури. Більш ранні роботи належать лише до основних фундаментальних досліджень. Під час підготовки та написання дисертаційної роботи здобувачка опрацювала 221 наукову публікацію з досліджуваної проблеми, з них 43 кирилицею та 178 латиницею.

- **Відповідність встановленим вимогам щодо оформлення (Структура та зміст дисертації, її завершеність)**

Представлена дисертаційна робота є цілком завершеною науковою працею, написана традиційно. Дисертація представлена українською мовою на 157 сторінках, складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, матеріалів і основних методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку із 221 використаних джерел, ілюстрована 31 рисунками і 2 таблицями.

- **Викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях (описати)**

За результатами дисертації було опубліковано 13 друкованих робіт: 3 статті у фахових наукових журналах, затверджених МОН України, у тому числі одна стаття у науковому виданні, віднесеному до четвертого квартилю відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank, дві – у журналах, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 10 тез доповідей на конференціях.

- **Зауваження до дисертації**

1. Анотація займає занадто великий об'єм. Бажають її зробити більш стислою.
2. По тексті статті присутні технічні та граматичні помилки.
3. Бажають було б зробити гістоморфометричний аналіз тканини легень за допомогою світлової мікроскопії. Це б, в поєднанні з електронною мікроскопією, покращило роботу.
4. Немає однозначності в оформленні списку літератури.

Висловлені зауваження не мають принципового характеру, не стосуються концепції та висновків дисертаційного дослідження і не впливають на загальну оцінку роботи.

При ознайомленні з роботою виникли наступні запитання:

1. Чому з коригувальною метою в роботі була обрана саме така доза уридину?
2. Чи є такий термін «хронічна пневмонія»? Може правильніше говорити «затяжна пневмонія»?
3. Ви часто застосовуєте термін «мітофагія». Чим він характеризується і яка його фізіологічна роль?

• **Загальний висновок**

Дисертаційна робота Шаповалової Анни Сергіївни «Морфофункціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, за своїм науковим рівнем та практичною цінністю, змістом та оформленням 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 від 12 січня 2022 р. № 44, вимогам до опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 1220 від 23 вересня 2019 року, вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та відповідає напряму наукових досліджень «Медицина (Патологічна фізіологія)» третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України зі спеціальності 222 «Медицина».

Рецензент



Роман ЯНКО

Підпис Янко Р. засвідчую.
Заступник директора Інституту
д.б.н., проф.



Олена ЛУК'ЯНЕЦЬ