

ВИСНОВОК
наукового керівника,
доктора біологічних наук, старшого наукового співробітника
Розової Катерини Всеvolodivny
на дисертаційну роботу **Шаповалової Анни Сергіївни «Морфо-функціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування»**, виконаної на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 Медицина

Шаповалова Анна Сергіївна закінчила навчання в аспірантурі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця за заочною формою навчання. Дисерантка проявила себе як сумлінний вдумливий молодий дослідник, націленій на здобуття знань та опанування новими навичками. У колективі відділу Анна Сергіївна проявила себе товариським, спрямованим на допомогу співробітником.

У процесі підготовки дисертації здобувачка виявила здатність самостійно та під керівництвом виконувати дослідницьку роботу. Отримані нею результати були опрацьовані самостійно, під керівництвом оформлені у вигляді статей, тез доповідей та доповідей на конференціях та семінарах.

Індивідуальний навчальний план Шаповаловою Анною Сергеївною виконаний повністю, про що свідчать щорічні індивідуальні звіти аспірантки та доповіді на щорічних атестаціях.

Під час навчання аспірантурі здобувачка набула концептуальних та методологічних знань на межі патофізіологічної та фізіологічної науки відповідно до восьмого рівня Національної рамки кваліфікацій:

Здобувачка опанувала методичними підходами, необхідними для розв'язання питань та проблем, що постають перед лікарями, котрі стикаються з легеневою патологією і вимагають вирішення на практиці. Для цього необхідним є поглиблення та розширення існуючих знань в галузі пульмонології задля пошук нових ефективних методів лікування хронічної пневмонії та пневмосклерозу.

Під час підготовки дисертаційної роботи з дотриманням належної академічної добросерчності було проведено грунтовне дослідження в експерименті та клініці морфофункціонального стану системи дихання та запропоновано новітні лікувальні заходи.

Було проведено аналіз і оцінка існуючих та нових підходів до лікування та накреслено шляхи проведення подальших досліджень у запропонованому напрямку.

Здобувачка виявила здатність до вільного спілкування з питань, що стосуються сфери наукових знань з колегами та науковою спільнотою. Проявляє здатність до поширення знань, оскільки є викладачем у медичному інституті.

Проявила свої здібності у використання академічної української та англійської мови у професійній діяльності, дослідженнях та, за необхідності, у читанні лекцій.

Шаповалова Анна Сергіївна виявила високий ступінь самостійності у проведенні експериментів та при роботі з пацієнтами. При цьому виявила професійну та наукову добросерчність, критично підходячи до існуючих досліджень та висловлюючи власну думку щодо них.

Здобувачка виявила схильність до саморозвитку, до опанування новими знаннями в галузі власних досліджень та дотичних до них.

Актуальність дисертаційної роботи здобувачки полягає у тому, що різноманітність патогенетичних механізмів, які приймають участь у виникненні та перебігу пневмонії, потребують різних підходів до її лікування, вибору препаратів у відповідності з переважною наявністю того чи іншого типу порушень в легенях. Як правило, виникає потреба застосування антибіотиків, які, з одного боку, не є нешкідливими для організму, а з другого

— не завжди ефективні в кожному конкретному випадку, що подовжує період видужання або переводить процес у хронічну форму та сприяє розвитку пневмофіброзу. Пошук механізмів гальмування процесів фіброзування є актуальним питанням сучасної пульмонології. Тривалий час фіброз легеневої тканини вважався необоротним процесом, але в останні десятиріччя з'явились докази щодо його регресу та попередження формування. На сьогодні відомо, що фосфоліпіди уповільнюють синтез колагену і підвищують активність колагенази. Так як колаген допомагає заміщенню епітеліальної тканини сполучною, фосфоліпіди в ліпосомальній формі мають антифібротичний ефект, здатні пригнічувати фіброгенез та забезпечити елімінацію надлишкової фіброзної тканини. Отримані дані потребують подальшого вивчення. Принципово новим способом корекції легеневого фіброзу виглядає використання уридину - активатора мітохондріальних АТФ-залежних K^+ -каналів (міоКАТФ). Проте його застосування для лікування пневмонії залишається значною мірою не вивченим.

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).

Метою дослідження було з'ясування морфо-функціональних особливостей розвитку пневморсклерозу при хронічній пневмонії (в клініці та експерименті) і пошук ефективних шляхів його лікування.

Згідно з метою були поставлені завдання:

1. Дослідити особливості зовнішнього дихання у щурів з експериментальною пневмонією (ЕП) на різних етапах розвитку захворювання.
2. Визначити ультраструктурні особливості розвитку ЕП і пневмосклерозу при розвитку цієї патології.
3. Вивчити зміни вентиляторної функції легень у пацієнтів з пневмонією та пневмосклерозом.
4. Провести електронномікроскопічне дослідження тканини легень людей (померлі та живі) з пневмосклерозом, викликаним пневмонією, з метою проведення порівняльного аналізу з ЕП, для обґрунтування можливості застосування нового методу лікування.
5. Встановити зміни зовнішнього дихання у пацієнтів з пневмонією та пневмосклерозом при лікуванні із застосуванням екзогенних фосфоліпідів.
6. Дослідити зміни зовнішнього дихання і ультраструктури тканини легень у щурів з ЕП (експериментальною пневмонією) на різних етапах розвитку захворювання при лікуванні із застосуванням екзогенних фосфоліпідів та при активації міоКАТФ.

Наукова новизна одержаних здобувачкою результатів полягає в тому, що в роботі вперше було показано, відмінності впливу активатора міоКАТФ (препарат уридин) на функцію зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії в залежності від строків початку його застосування. 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.

Вперше показано, що застосування активатора міоКАТФ здатне завадити формуванню ультраструктурних проявів пневмосклерозу незалежно від строку початку його застосування.

Продемонстровано, 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, нормувало стан мітохондріального апарату клітин та аero-гематичного бар'єру.

Встановлено, що препарат зменшує прояви пневмосклерозу, причому зниження інтенсивності проростання колагенових волокон може завдячувати або первинному зменшенню появи нових волокон, або вторинному зникненню колагенових волокон за рахунок компенсаторних механізмів і утворенню нативної легеневої тканини.

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

Практичне значення отриманих результатів пов'язане з тим, що вони мають як фундаментальне, так і практичне значення, оскільки розширює існуючі уявлення про механізми формування пневмофіброзу та вибір способу його корекції - екзогенні фосфоліпіди («ремонт» клітинних мембрани) або уридин (активація мітоКАТФ).

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.

Отримані результати можуть бути включені в лекційні курси з фізіології, патофізіології, фармакології та гістології у середніх спеціальних та вищих навчальних закладах.

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

Матеріал дисертаційної роботи викладений у 3 статтях у фахових наукових журналах, затверджених МОН України, у тому числі одна стаття у науковому виданні, віднесеному до четвертого квартилю відповідно до класифікації SCImago Jurnal and Country Rank, дві – у журналах, що індексуються у наукометричній базі Scopus. Частина праць є одноосібними виданнями, частина таких, де здобувачці належить сбір і аналіз первинних даних, формулювання висновків та підготовка до друку. Апробація результатів здійснена у виступах та тезах доповідей 10 конференцій. Викладення матеріалу дисертаційної роботи відповідає 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.

Під час підготовка та написання дисертаційної роботи здобувачка опрацювала 221 наукову публікацію. З них 43 кирилицею та 178 латиницею. Всі роботи, окрім фундаментальних досліджень, за останні роки. У літературному огляді повно викладено та критично проаналізовано наявні на тепер уявлення про пневмонію та пневмосклероз та їх лікування і вказано невирішенні питання, які вимагають дослідження.

В роботі відсутні порушення академічної добросердечності, про що є відповідне заключення.

Вважаю, що дисертація 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.

Також вважаю, що робота відповідає встановленим вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

На мою думку, особливості змін ультраструктури легень у віддалені періоди розвитку захворювання викликають запитання. «Інтерпретація цього факту мабуть вимагає подальшого осмислення, оскільки це можна розглядати або як позитивний факт зменшення пневмосклерозу з подальшим відновленням структури та функції легеневої тканини, або як подальше збільшення деструктивних процесів з наступним розвитком пневмоцирозу». Цю проблему сформулювала пошукувачка для подальших досліджень. Також подальшого дослідження потребують особливості впливу активації мітоКАТФ каналів на зовнішнє дихання та газообмін в залежності від термінів початку лікування пневмонії, а також, що особливо важливо, якщо більш позитивний вплив препарату на показники зовнішнього дихання спостерігався при ранньому початку лікування, то формування пневмосклерозу від цього не залежить. Такі дані можуть мати неабияке практичне значення і потребують подальшого ретельного вивчення.

В цілому вважаю, що дисертаційне дослідження є завершеною самостійною науковою роботою. Дані, представлені в ній, достовірні, висновки повністю обґрунтовані.

Дисертація здобувача Шаповалової Анни Сергіївни «Морфо-функціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування», за спеціальністю 222 Медицина повністю відповідає встановленим вимогам та може бути представлена до проведення попередньої експертизи.

Науковий керівник, д.б.н.

Катерина РОЗОВА



Підпис Розової К. засвідчує.

Заступник директора Інституту,

д.б.н., проф.

Олена ЛУК'ЯНЕЦЬ