

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри технології медичної діагностики та лікування ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка Маєвського Олександра Євгенійовича на дисертацію аспіранта відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця Національної академії наук України **Шаповалової Анни Сергіївни на тему: «Морфофункціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування»**, подану до захисту у спеціалізовану вчену раду, що утворена згідно наказу директора Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця Національної академії наук України № 82 від 26 грудня 2023 р. на підставі рішення Вченої ради ІФ ім. О.О. Богомольця НАН України № 20 від 26 грудня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Актуальність дослідження розвитку пневмосклерозу і, відповідно, пошук пропозицій адекватного та ефективного лікування цієї патології, є незаперечною. Знання загальних закономірностей запальних процесів дозволяє зрозуміти патогенез широкого кола запальних захворювань, зокрема дихальної системи. На даний час пневмонія, особливо з прогресуванням зтяжнього перебігу, рентгенологічні ознаки якої зберігаються протягом чотирьох та більше тижнів, займає одне з провідних місць у структурі бронхо-легеневої патології.

В свою чергу, поява і подальше прогресування легеневого фіброзу можна віднести до репаративних процесів після повторних ушкоджень альвеолярних епітеліальних клітин у відповідь на різні подразники, в тому числі на ушкодження, зокрема запального характеру. В основі виникнення

пневмофіброзу лежить посилення фібробластичних процесів, які виражаються зростанням колагеноутворення. Не дивлячись на те, що сучасні методи лікування фіброзу легень націлені на запальну реакцію, оскільки провідною причиною фіброзу є саме запалення, існують докази, що механізми, які керують фіброгенезом, відрізняються від механізмів, які регулюють запалення. В останні роки розуміння патофізіології фіброзу та потенційних методів його лікування значно розширилося, проте досі залишаються відкритими питання попередження прогресування захворювання та немає адекватного лікування. Відповідь на антифіброзне лікування є гетерогенною і може бути обмежена побічними ефектами, що потребує постійної необхідності розробки нових терапевтичних підходів, включаючи комбіновану терапію та розробку нових сполук. Відповідно з'ясування патогенезу пневмосклерозу та визначення шляхів медикаментозної корекції цього патологічного стану є вкрай актуальними.

Таким чином, дисертаційна робота Шаповалової Анни Сергіївни на тему: «Морфофункціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування» є дуже своєчасною та нагальною для медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Шаповалової Анни Сергіївни виконана на високому науковому рівні. Здобувачкою доведена актуальність обраної теми досліджень, здійснено ґрунтовний розгляд та аналіз даних вітчизняних та закордонних дослідників у напрямку тематики дисертаційної роботи. Проведена достатня кількість експериментальних і клінічних досліджень та отримані результати, які дозволили визначити морфо-функціональні особливості розвитку пневморсклерозу при хронічній пневмонії та розробити пошук ефективних шляхів його лікування. Основні положення та висновки дисертації належним чином обґрунтовані, апробовані на вагомих фахових наукових форумах та чітко

відповідають отриманим результатам.

Усі наукові праці за результатами дисертаційного дослідження відповідають існуючим вимогам до публікацій на здобуття ступеня доктора філософії, пройшли відповідну експертну оцінку та опубліковані у фахових наукових виданнях належного рівня: 3 статті – в наукових фахових журналах України (у тому числі одна у журналі, який відноситься до міжнародної наукометричної бази SCImago Journal and Country Rank, дві – у журналах, що індексуються у наукометричній базі Scopus), та 10 тез в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

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

Новизна отриманих результатів дослідження не викликає сумніву. Уперше було показано відмінності впливу препарату уридину на функцію зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії в залежності від строків початку його застосування. Застосування даного препарату на початку захворювання мало стимулюючий вплив, позитивно впливало на енергетичний метаболізм та оксидантно-прооксидантну систему, однак його введення в більш пізні терміни пригнічувало функції дихальної системи.

Вперше показано, що застосування активатора мітоКАТФ здатне завадити формуванню ультраструктурних проявів пневмосклерозу незалежно від строку початку його застосування; позитивно впливати на ультраструктуру тканини легень, а отже і на функцію зовнішнього дихання та газообміну, відношення альвеолярної вентиляції до хвилиного об'єму дихання, кисневого ефекту дихального циклу та перешкоджати розвитку внутрішньоальвеолярного набряку легень; приводити до норми стан мітохондріального апарату клітин та аеро-гематичного бар'єру.

Вперше встановлено, що препарат зменшує прояви пневмосклерозу за рахунок або первинного зменшення появи нових волокон, або вторинного

зникнення колагенових волокон за рахунок компенсаторних механізмів і утворенню нативної легеневої тканини.

За результатами роботи встановлені основні підходи до використання засобів корекції легеневого фіброзу. В опублікованих працях дисертантом представлені у повному обсязі усі отримані результати досліджень.

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

Дисертація виконана із залученням достатньої кількості клінічного та експериментального матеріалу. До проспективного когортного дослідження було залучено 20 здорових осіб та 48 пацієнтів з дихальною недостатністю, викликаною рестриктивною патологією легень. Авторкою сформовано достатньо однорідні групи досліджень – особи чоловічої статі віком від 25 до 40 років.

Так само ретельно була підібрана і експериментальна група, яку склали 50 самців щурів лінії Вістар. Дослідні тварини були розподілені на три групи: 1 – контрольна, 2 – експериментальна пневмонія, 3 (перша експериментальна група) – тварини, яким паралельно з моделюванням пневмонії внутрішньоочеревинно вводили уридин, 4 (друга експериментальна група) – тварини, яким уридин починали вводити на піку розвитку пневмонії (4-а доба) за аналогічною схемою. В подальшому тварини обстежувалися в динаміці: на 5, 9 та 12 добу розвитку захворювання, а також через 1 та 2 місяці після моделювання пневмонії.

Для проведення другої серії дослідів, з використанням фосфоліпідів в якості коригуючого засобу, використовувалось 48 самців щурів лінії Вістар. Тварини також були розподілені групи: 1 – контрольна, 2 – експериментальна пневмонія, 3 (перша експериментальна група) – експериментальна пневмонія з лікуванням з першого дня захворювання, 4 (друга експериментальна група) – тварини, яким розпочинали лікування на піку розвитку пневмонії (4-а доба) за аналогічною схемою. Всі тварини також обстежувалися в динаміці.

Усі результати досліджень були піддані ґрунтовній статистичній обробці. Сумніву щодо достовірності отриманих результатів не виникає. Результати досліджень були узагальнені та проаналізовані, відображені у відповідних розділах дисертації. Обґрунтування актуальності обраної теми дисертації, методів дослідження, опис сучасного стану проблеми дослідження, аналітичне обговорення отриманих результатів з подальшим формуванням основних положень та висновків проведено на високому рівні з використанням достатньої кількості відповідних джерел наукової літератури – загалом 221 публікація. Висновки дисертації відповідають отриманим результатам та є достатньо науково обґрунтованими.

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

Основним науковим завданням дисертаційної роботи було з'ясування морфо-функціональних особливостей розвитку пневморсклерозу при хронічній пневмонії (в клініці та експерименті) і пошук ефективних шляхів його лікування.

Дисертанткою застосовані загальновизнані методи, які дозволяють отримати результати відповідно завданням дослідження: експериментальне моделювання пневмонії на щурах-самцях лінії Вістар, дослідження функції зовнішнього дихання у щурів та людей, електронна мікроскопія зразків легеневої тканини щурів та людей, що померли і в анамнезі мали хронічні пневмонії, оцінка отриманих результатів морфометричного дослідження легеневої тканини. На високому рівні виконана обробка отриманих результатів методами математичної статистики. Так само на високому науковому рівні здобувачка здійснила аналіз та узагальнення результатів дослідження з публікаціями у фахових наукових виданнях.

Таким чином, дисертантка показала високий рівень володіння методологією наукової діяльності. Поставлене у дисертації наукове завдання досягнуто повністю.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Отримані результати розширюють існуючі знання та надають нових відомостей стосовно морфофункціональних особливостей розвитку пневмосклерозу та досліджень ефективних шляхів його лікування. Активація мітоКАТФ за допомогою уридину є принципово новим шляхом усунення вказаних змін ультраструктури легеневої тканини, попереджає перехід гострої пневмонії в хронічну та значно зменшує прояви такого ускладнення як пневмосклероз.

Отримані результати мають, безперечно, вагоме практичне значення для медицини. Встановлені результати розширюють існуючі уявлення про механізми формування пневмофіброзу та вибір способу його корекції - екзогенні фосфоліпіди або уридин.

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.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертація викладена українською мовою на 157 сторінках і складається з анотації українською та англійською мовами, зазначення її, переліку умовних позначень, символів і термінів, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і основних методів дослідження, розділу власних досліджень дисертантки, розділу аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел наукової літератури та додатків. Дисертація добре ілюстрована: містить 31 рисунок та 2 таблиці.

Оформлена дисертація у відповідності до вимог до рукопису дисертації на здобуття ступеня доктора філософії.

В анотаціях зазначена вирішена науково-практична задача, викладені отримані основні результати та положення дисертаційної роботи, з акцентом на їх новизну, практичне значення проведеного дослідження.

У вступі висвітлені актуальність теми дослідження, його мета та завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, зв'язок теми з науковими програмами, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказана апробація матеріалів дисертації та особистий внесок здобувачки у її виконанні, наведені дані щодо виданих публікацій.

У розділі огляду літератури, що складається з трьох підрозділів, авторка розглядає сучасні погляди на механізми розвитку хронічного запалення легень та різних фенотипів пневмоній, розбирає патогенетичні механізми формування пневмосклерозу, описує підходи до лікування пневмонії та пневмосклерозу. Привертає на себе увагу огляд лікувальних властивостей екзогенно введених фосфоліпідів у формі ліпосом і активації АТФ-залежних мітохондріальних калієвих каналів.

Матеріали розділу представлені дисертанткою в двох статтях у фахових наукових журналах України.

У розділі загальної методики і основних методів дослідження детально описані загальна методика та суб'єкти дослідження, наведена клінічна характеристика хворих з дихальною недостатністю, викликаною рестриктивною патологією легень, а також повний опис і характеристика експериментальної частини роботи. Описані застосовані методики моделювання експериментальної пневмонії у щурів, вивчення дихання у пацієнтів з пневмонією та у дослідних тварин, проведення електронно-мікроскопічного дослідження з морфостереометричним аналізом та статистичного аналізу результатів дослідження.

Результати виконаних особисто здобувачкою досліджень відображені у третьому розділі, який складається з трьох підрозділів. В них авторка описує саме характеристики рестриктивної дихальної недостатності при експериментальній пневмонії та у пацієнтів з хронічною пневмонією, описує

ультраструктурні зміни тканини легень при експериментальній пневмонії, у пацієнтів з пневмонією та осіб, померлих від рестриктивної дихальної недостатності, а також детально надає отримані дані щодо впливу фосфоліпідів та уридину на морфофункціональний стан дихальної системи при експериментальній та хронічній пневмонії. За результатами, представленими в даному розділі дисертації, здобувачкою опубліковані дві статті у фахових наукових журналах України (обидві – у журналах з міжнародної наукометричної бази Scopus), та в семи тезах міжнародних науково-практичних конференцій. Розділ інформативно проілюстрований тридцятьма одним рисунком та двома таблицями.

У заключному розділі дисертації здобувачкою проаналізовані та узагальнені власні результати досліджень. Розділ викладений науково грамотно, послідовно, з необхідним використанням співставлення власних результатів з існуючими результатами інших фахівців.

Висновки дисертації сформульовані чітко, відповідно до поставлених завдань, базуються на достовірному фактологічному матеріалі досліджень, аргументовані і не викликають зауважень.

Наведений список використаних джерел наукової літератури містить 221 найменування.

Перелік наукових публікацій з основними результатами дисертації та наукових публікацій, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації, так само як і акти впровадження матеріалів дисертації (2 акта впровадження) наведені у додатках.

Дисертація в цілому є завершеною науковою працею.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження рекомендуються для використання в лекційних курсах з фізіології, патофізіології, фармакології та гістології у середніх спеціальних та вищих навчальних закладах, під час

написання фахових публікацій, монографій, у практичній роботі закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах з метою формування груп ризику та прогнозування перебігу пневмосклерозу у хворих.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Під час опрацювання дисертації суттєвих зауважень щодо оформлення та змісту дисертації, які впливали б на оцінку отриманого фактологічного матеріалу, його інтерпретацію, теоретичні узагальнення та висновки немає. Виникло декілька зауважень, які не впливають на загальну позитивну оцінку роботи:

1. У підрозділі «Практичне значення отриманих результатів» не вказані наукові, навчальні або лікувальні установи, де отримані результати дослідження вже використовуються в їх діяльності, при тому, що у додатках наведено два акти впровадження. Було б доцільно вказати це у зазначеному підрозділі.

2. Розділ 3 «Результати дослідження», загальним об'ємом 46 сторінок, який складається з трьох підрозділів та двох підпідрозділів, занадто великий і перевантажений матеріалом, що ускладнює сприйняття і аналіз отриманих даних. Вважаю, що його можна було б розбити на два окремих розділи де, наприклад, окремо висвітлити дані експериментальної та клінічної частини наукової роботи.

3. Список використаних джерел бажано привести у відповідність до АРА-стилю оформлення джерел наукової літератури.

Також виникло декілька запитань до дисертантки:

1. Чому в експериментальній частині Вашого дослідження були обрані тварини віком 3-4 місяці? Чи є коректною екстраполяція цього віку дослідних тварин на вік пацієнтів (25-40 років) у клінічній частині роботи?

2. Поясніть, будь ласка, вибір саме електронномікроскопічного

дослідження легень з подальшим морфостереометричним аналізом для оцінки розвитку фіброзу.

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Шаповалової Анни Сергіївни, не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації даних. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспірантки, текст дисертації є оригінальним. Виявлені тільки окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами. Таким чином, фактів порушень академічної доброчесності не виявлено.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

На підставі проведеного аналізу вважаю, що дисертація Шаповалової Анни Сергіївни на тему: «Морфофункціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування» є самостійною, завершеною науковою працею, в якій отримані і обґрунтовані нові результати, які у сукупності вирішують важливу для медицини науково-практичну задачу визначення морфофункціональних особливостей розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошуку ефективних шляхів його лікування. Отримані результати досліджень та зроблені на їх основі узагальнення та висновки мають важливе теоретичне та практичне значення.

За актуальністю теми, обсягом та науковим рівнем виконаного дослідження й отриманих результатів, новизною отриманих результатів, їх теоретичним та практичним значенням, достовірністю висновків і положень та оформленням дисертаційна робота на тему: «Морфофункціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування» повністю відповідає вимогам щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, відповідно до

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 наказу МОН України №40 від 12.01.2017 року. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Шаповалова Анна Сергіївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри технологій медичної діагностики та лікування

ННЦ «Інститут біології та медицини»

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка

доктор медичних наук, професор

Олександр МАЄВСЬКИЙ

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
КАРАУЛЬНА
05167020

