

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

*доктора медичних наук, професора Савицького Івана Володимировича, в.о.ректора ПВНЗ «Міжнародна Академія екології та медицини» на дисертацію Степанова Геннадія Федоровича «Патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м'язової тканини», яка подана у спеціалізовану вчену раду Д 41.600.01 Одеського національного медичного університету МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія*

### **1. Актуальність теми дисертації.**

Дисертаційна робота Степанова Геннадія Федоровича «Патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м'язової тканини» є оригінальним і своєчасним науковим дослідженням, яке має вагоме загальнофундаментальне, патофізіологічне та перспективне клінічне спрямування.

Актуальність наукової теми та напрямку дисертаційної роботи Геннадія Федоровича Степанова пояснюється важливими фізіологічними механізмами функціонування м'язів в організмі людини, адаптаційної та компенсаторної організації перебудови м'язової системи за умов стресової ситуації або патологічного стану. Одним із постійно діючих подібних стресових чинників, які постійно тримають організм людини та м'язи, зокрема, в стані функціонального навантаження, за думкою дисертанта, є іонізуюче опромінення. Дійсно, даний чинник є вже звичайним етіологічним чинником в аспекті ймовірного формування численних патологічних станів в організмі людини та ініціації складних за механізмами та за чисельними патоморфологічними та патобіохімічними особливостями реалізації патологічних процесів.

До цього ще слід додати акцентовану точку зору автора дисертації стосовно щоденного подібного впливу іонізуючого опромінення на організм людини в мінімальних дозах, що, скоріше за все, не має спричиняти навантаження на стрес-обумовлюючи механізми активації енергетичних

процесів. Проте, не слід відкидати явище гормезису та феномен сумачії в загально фундаментальному сенсі цих двох понять, результатом чого має стати виражений радіаційний вплив на організм людини. Актуальності обраної теми наукового дослідження додає ще триваюча війна в нашій країні, наслідком чого є постійна загроза застосування ворогом хімічної та/або ядерної зброї або насамкінець прицільні удари по атомним електростанціями країни.

Отже, дисертант акцентує увагу, і я лише підкреслюю справедливість та виваженість його загальної наукової концепції, на науковій, медичній та соціальній важливості проблеми з'ясування фізіологічних механізмів перебудови функціональної активності м'язової тканини в разі впливу іонізуючого опромінення. Якщо до цього додати переважно молодий працездатний вік осіб, яким в першу чергу потенційно загрожує вплив великих доз іонізуючого опромінення та пов'язані з цим порушення функціонування м'язової системи, то зрозуміло, що йдеться про суттєві економічні збитки держави в разі ймовірного застосування ядерної зброї та загальну дисфункцію м'язової системи.

При аналізі актуальності та важливості дисертаційної роботи слід нагадати, що м'язова тканина є радіорезистентною. Важливим є розуміння масштабності розташування м'язів в організмі та комплексності регуляторної активності скелетних та гладеньких м'язів з точки зору підтримання основних параметрів гомеостазу. Зрозуміло, що комплексними та багато ланцюговими будуть адаптаційні та компенсаторні, можливо і патофізіологічні, реакції в разі ймовірного зламу функціональної активності м'язової системи, на що вказує дисертант, відзначаючи брак наших сьогоднішніх уявлень про фізіологічні, біохімічні та патофізіологічні механізми перебудови м'язової системи у відповідь на вплив іонізуючого опромінення надпорогової інтенсивності.

Дисертант обрав для дослідження достатньо складний і невдячний з методологічної точки зору аспект наукової роботи, а саме, з'ясування особливостей генетичного опосередкування радіаційного впливу на організм батьків та механізмів його реалізації в організмі нащадків. Подібний вкрай



складний компонент дисертаційної роботи Г.Ф. Степанова підкреслює її наукову значущість для медичної науки та для патологічної фізіології зокрема, висвітлює перспективну клінічну важливість отриманих в даній дисертації наукових результатів в найближчому майбутньому, а також свідчить про високу патофізіологічну обізнаність дисертанта, що додатково позитивно характеризує дисертаційну роботу на етапі аналізу її актуальності та методологічного підґрунтя.

Погоджуюсь з думкою автора наукової роботи про те, що недостатньо встановленими є механізми адаптації м'язової тканини у відповідь на вплив іонізуючого опромінення. В нашому арсеналі обмаль є даних стосовно патобіохімічних та патофізіологічних механізмів дисфункції м'язової системи при впливі іонізуючого опромінення. Не вивченими є патофізіологічні механізми дисфункцій м'язів у нащадків опромінених осіб – додатковий найважливіший аспект наукової роботи, при дослідженні якого автором декларуються основні правила патогенетично орієнтованої фармакокорекції ініційованих іонізуючим впливом м'язових розладів.

Отже, дисертаційна робота, яка захищається, є актуальною та важливою для патологічної фізіології, клінічної патофізіології, а також для суміжних теоретичних та клінічних дисциплін, що дозволяє говорити про широкий діапазон та системність отриманих результатів.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота Г.Ф. Степанова є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету МОЗ України на тему «Механізми епігенетичних порушень провідних ланок біоенергетики та азотистого обміну в опромінених тварин та їх нащадків» (номер державної реєстрації 0121U114601).

Здобувач є науковим керівником зазначеної науково-дослідної роботи.

## **3. Наукова новизна дослідження.**

Проведені експериментальні дослідження дозволили авторів отримати принципово нові результати.

Так, автором вперше встановлені відмінності енергетичного обміну у статевозрілих щурів та щурят інфантильного віку в умовах дії іонізуючої радіації малими дозами.

В дисертації вперше досліджено особливості перебігу ферментативних реакцій у м'язовій системі опромінених тварин, встановлено енергозабезпечення м'язової тканини в разі впливу іонізуючого опромінення та спрямованість метаболізму.

На підставі аналізу результатів лабораторного біохімічного дослідження проведено комплексне вивчення стану ферментних систем та їх метаболітів у м'язовій тканині та крові та дослідження гематологічних показників і процесів, які в сукупності характеризують розлад білкового обміну у опромінених в різних дозах статевозрілих тварин та їх нащадків, підданих опроміненню у дозі 1,0 Гр. При цьому дисертантом встановлені нові ланцюги патогенетичного механізму м'язової дисфункції внаслідок опромінення та отримані нові дані стосовно адекватності ензиматичного забезпечення та глибини патологічного процесу за вказаних умов досліду та вибору засобів для спрямованого впливу на метаболічні шляхи, що забезпечують функціонування м'язової системи.

Дисертантом вперше простежені патофізіологічні механізми та доведено залежний від дози іонізуючого опромінення характер змін біоенергетичних процесів у м'язах нащадків опромінених тварин. При цьому доведено накопичення за умов досліду лактату і пірувату у тканинах нащадків, послаблення процесів субстратного та окисного фосфорилування, що сприяє накопиченню кінцевих продуктів циклу Кребса малату та оксалоацту. Встановлено, що провідним патобіохімічним механізмом накопичення малату є посилення зворотної НАД-залежної малатдегідрогенази в цитоплазмі та в мітохондріях м'язової тканини, а також переважання зворотної НАДФ-залежної малатдегідрогеназної реакції.



Автором вперше розроблено та оцінено ефективність патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції постпроменевиx дисферментозів у м'язах опромінених тварин введенням гормонально-вітамінного комплексу.

Експериментально доведено, що введення гормонально-вітамінного комплексу сприяло покращенню енергетичних ресурсів м'язової тканини за рахунок посилення гліколітичного субстратного фосфорилування та за рахунок посилення окислювального потенціалу циклу трикарбонових кислот не лише на етапі дії малатдегідрогенази, але й сукцинатдегідрогенази.

#### **4. Теоретична та практична значимість дослідження.**

Проведення низки експериментальних спостережень з використанням патофізіологічних, експериментальних, біохімічних, радіобіологічних, фармакологічних та статистичних методів дослідження дозволило отримати нові дані та поглибити існуючі уявлення стосовно закономірностей функціонування гліколітичного субстратного фосфорилування та зв'язку термінальної ділянки гліколізу з окисними реакціями циклу Кребса й процесами ресинтезу вуглеводів у міокарді та скелетному м'язі за умов опромінення біологічного організму.

При цьому дисертантом доведена їх адаптаційна значущість в забезпеченні м'язової тканини енергією, необхідною для підтримки працездатності організму нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин.

Вперше визначена динаміка функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у мітохондріях скелетного та серцевого м'язів нащадків інтактних і опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню у дозі 1,0 Гр.

Вперше отримані дані дозволили виявити патофізіологічні механізми порушень метаболічних шляхів, які забезпечують функціонування м'язової системи опромінених тварин та їх нащадків, що піддані опроміненню.

Запропонований оригінальний спосіб патогенетичної фармакокорекції сприяв підвищенню фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню.

Уперше розроблено та патогенетично обґрунтовано новий напрям досліджень впливу іонізуючої радіації на організм, який дозволить оптимізувати фундаментальні дослідження патогенезу розладів метаболічних шляхів, які забезпечують функціонування м'язової системи у опромінених у різних дозах тварин та їх нащадків, які піддані опроміненню.

Важливим вважаю створення системи розробки підходів до спрямованої корекції постпроменевих дисферментозів у м'язах опромінених тварин.

Дисертантом вперше патогенетично обґрунтовано підвищення фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню, що з патофізіологічної точки зору є підґрунтям доцільності використання цих показників в якості діагностичних критеріїв наслідків променевого ураження організму та критеріїв оцінки ефективності застосованої патогенетично обґрунтованої корекції пострадіаційних дисферментозів.

Розроблені прогностичний критерій і спосіб профілактики радіаційних порушень енергетичного обміну у нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню в тих же дозах, патогенетично обґрунтовані, ефективність доведена в експериментальних умовах, що створює підґрунтя для їх застосування в клінічній практиці.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології та споріднених кафедрах Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Одеського національного медичного університету, Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Полтавського державного медичного університету і Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.



Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на IX Українському біохімічному з'їзді (м. Харків, 24-27 жовтня 2006 р.), міжнародному науковому симпозиумі, присвяченому 90-річчю ОНПУ «Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології» (м. Одеса, 23-25 вересня 2008 р.), XVI міжнародній науково-практичній конференції «Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія» (м. Одеса, 17-19 травня 2012 р.), міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження В.Ю. Ахундова (м. Баку, 3 травня, 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії» (м. Харків, 2 жовтня 2020 р.), міжнародній науково-практичній конференції “The main prospects for the development of science in modern life” (Варшава, 13-16 вересня 2022 р.), 14-й міжнародній науково-практичній конференції “Science and Practice: Implementation to Modern Society” (Манчестер, 26-28 квітня 2023 р.), 2-й міжнародній науково-практичній конференції “Society and Science: Interconnection” (Порто, 6-8 травня 2023 р.), 5-й міжнародній науково-практичній конференції “Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development” (Женева, 16-18 травня 2023 р.), науковій конференції «XXII читання В.В. Підвисоцького» (м. Одеса, 18-19 травня 2023 р.), 1-й міжнародній науково-практичній конференції “Modern Knowledge: Research and Discoveries” (Ванкувер, 19-20 травня 2023 р.).

## **5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, і висновків, сформульованих у дисертації**

Обґрунтованість та достовірність наукових положень дисертаційної роботи і вирішення поставленої мети і висновків не викликає сумнівів і визначається використанням в дисертаційній роботі якісно та кількісно репрезентативної вибірки. Наведені результати дозволяють вважати, що структура роботи, стан і глибина аналізу забезпечують достовірність

висновків, що дозволяє вважати висновки та наукові положення дисертації обґрунтованими.

Усі наукові положення і висновки є цілком обґрунтованими, впливають зі змісту роботи, мають теоретичне та практичне значення, а завдяки отриманим фактичним даним стосовно ефективності оригінальної патогенетичної схеми фармакологічної корекції м'язових дисфункцій та їх енергопостачання внаслідок впливу іонізуючого опромінення ці результати мають перспективи клінічного впровадження при лікуванні або реабілітації опромінених осіб.

Дисертація виконана на достатньому експериментальному матеріалі за допомогою традиційних та сучасних методик, які є адекватними меті та завданням роботи, надійними та високоінформативними.

Результати дисертаційного дослідження детально проаналізовані, документально підтверджені достатньою кількістю таблиць (74), рисунків (58) та логічно висвітлені.

#### **6. Повнота викладу результатів дисертаційного дослідження в опублікованих працях.**

Матеріали дисертаційної роботи в повному обсязі відображені в 37 друкованих працях, з яких 22 рекомендованих ДАК МОН України, і з них 4, що індексуються у наукометричних базах Web of Science та SCOPUS.

Крім того, матеріали даної наукової праці були представлені та обговорені на 11 конгресах та науково-практичних конференціях.

#### **7. Оцінка змісту дисертації.**

Дисертаційна робота Н.Ф. Степанова написана українською мовою і оформлена відповідно сучасних вимог ДАК МОН України. Її викладено на 394 сторінках комп'ютерного тексту. Вона містить анотації, вступ, огляд літератури (розділ 1), матеріали та методи дослідження (розділ 2), розділи власних досліджень (розділи 3-8), розділ 9 присвячений аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновки, перелік використаних джерел



та додатки. Робота ілюстрована 74 таблицями і 58 рисунками. Бібліографічний покажчик включає 428 джерела, з них 220 – англомовних.

В анотації, поданій українською та англійською мовами, стисло наведені основні положення дисертаційної роботи. У «Вступі» дисертантом висвітлено актуальність дисертаційної роботи, визначено мету і завдання дослідження, наведено новизну та практичну значущість отриманих результатів, особистий внесок дисертанта у виконання та узагальнення результатів досліджень, дані про апробацію наукової роботи.

Автором представлений аналітичний огляд сучасних літературних джерел, який викладено на 46 сторінках і містить 4 підрозділи, у яких наведені дані стосовно механізмів радіаційно-індукованої нестабільності геному у опромінених батьків та у їхніх нащадків, проаналізовані сучасні дані про радіаційні пошкодження м'язової тканини в експерименті і клініці, а також визначені шляхи репарації променевого ураження. Огляд написано цікаво, логічно, грамотною літературною мовою і переконливо підводить до сформульованих дисертантом мети та завдань дослідження. У дискусійній манері проаналізовані сучасні вітчизняні та зарубіжні джерела наукової літератури. Форма аналізу літератури показує високу ерудицію здобувача.

В другому розділі дисертаційної роботи «Матеріали і методи дослідження», який викладено на 23 сторінках, детально описана методика проведення експериментального дослідження. Закономірно і логічно акцентована увага на методах дослідження, які використовувалися у роботі: патофізіологічні, експериментальні, біохімічні, радіобіологічні, фармакологічні та статистичні.

З третього по восьмий розділи представлені результати власних експериментальних досліджень – 6 розділів, 14 підрозділів, які викладено загалом на 135 сторінках. Послідовно наводяться дані про функціональну активність різних типів м'язів у опромінених тварин та у їхніх нащадків. Подані фактичні дані, які характеризують особливості біоенергетики м'язового скорочення у опромінених тварин та у їхніх нащадків.

Окремий розділ наукової роботи подає обґрунтовані результати стосовно модифікації ферментів у скелетному та серцевому м'язах опромінених у різних дозах тварин та їхніх нащадків.

Особливу значущість має 8-й розділ, в якому автором науково обґрунтовано доцільність застосування гормонально-вітамінного комплексу з лікувальною або профілактичною метою при іонізуючому опроміненні організму.

Аналіз та обговорення отриманих результатів чітко структуровано, проводиться з використанням власних результатів, які порівнюються та співставляються з відомими даними. В цьому розділі для кращого розуміння механізмів реалізації захисної дії гормонально-вітамінного комплексу при іонізуючому опроміненні організму наведені 57 рисунків. Розділ написано логічно та кваліфіковано, що свідчить про наукову зрілість дисертанта.

Одинадцять висновків дисертації чітко сформульовані. Їх зміст повністю підтверджується фактичним матеріалом, одержаним автором. Висновки повною мірою відображають результати проведених досліджень, розкривають мету дисертаційної роботи та відповідають поставленим завданням наукового дослідження. Їх об'єктивність та новизна не викликають сумнівів.

Список літератури оформлений відповідно до рекомендованого "Vancouver style" і включає 428 джерел. Більшість літературних джерел є сучасними.

Таким чином, загальний аналіз побудови дисертації свідчить, що наукова робота Г.Ф. Степанова побудована методологічно вірно, ґрунтується на дослідженні достатньої кількості матеріалу, що дозволяє зробити статистично достовірні та коректні висновки.

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

Проведені дослідження розширюють і поглиблюють знання щодо особливостей патофізіологічних механізмів пострадіаційних розладів у



функціонуванні м'язової системи статевозрілих щурів та щурят інфантильного віку. Отримані результати дослідження дозволили в експериментальних умовах розробити нові підходи до патогенетично обґрунтованої фармакокорекції постпроменеви́х дисферментозів у м'язах опромінених тварин та патогенетичного обґрунтування підвищення фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в навчальний процес кафедр патологічної фізіології, біохімії, фізіології та фармакології медичних вищих навчальних закладів України та зарубіжжя. Отримані дані проведеного наукового дослідження, додатково до теоретичної галузі, можуть використовуватися і в практичній медицині – терапії, реабілітації та онкології, і, отже, можуть в подальшому впроваджуватися у практичну діяльність відповідних лікувально-профілактичних установ.

**9. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, фальсифікації, фабрикації).**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним. Наукові положення та висновки, викладені в дисертації, є новими. Достовірність їх обумовлена достатнім фактичним матеріалом, отриманим в разі застосування комплексу методів дослідження та адекватної статистичної обробки. Всі основні положення дисертації висвітлені в наукових публікаціях у фахових виданнях та тезах, кількість яких відповідає існуючим вимогам.

#### **10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.**

Принципових зауважень у змісті та оформленні дисертації в мене немає. Серед недоліків, які не впливають на загальну позитивну оцінку наукової роботи, слід вказати на виявлені в ході рецензування стилістичні та поодинокі

граматичні помилки, а також зауваження стосовно надмірної навантаженості окремих таблиць.

Зауваження, які виникли під час аналізу роботи, не зменшують її наукову, теоретичну та практичну цінність та загальну позитивну оцінку від дисертаційної роботи.

Під час рецензування дисертаційної роботи і реферату виникли окремі питання, на які варто звернути увагу переважно в дискусійному аспекті.

Мені цікава думка дисертанта щодо наступних питань.

1. Як Ви поясните розвиток м'язових дисфункцій внаслідок впливу іонізуючого опромінення на таку радіо резистентну тканину як м'язи?

2. Який переважно характер мають фізіологічні механізми ініційованих іонізуючим опроміненням м'язових дисфункцій – адаптаційний, компенсаторний чи вже виснажуючий та декомпенсаторний?

3. Поясніть необхідність додаткового застосування гормональних препаратів у складі комплексного лікування при радіаційному впливі.

4. В чому Ви бачите різницю в патофізіологічних механізмах дисфункції скелетного та серцевого м'язів у відповідь на вплив іонізуючого опромінення?

5. Чи є можливість у нащадків опромінених тварин в разі потрапляння під вплив іонізуючого опромінення розвитку толерантності? Чи може в такому разі енергетичний ресурс м'язів витримати вплив іонізуючого опромінення?

6. Що може слугувати критерієм адаптації м'язів опроміненого організму до фізичного навантаження?

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

Дисертація Степанова Геннадія Федоровича «Патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м'язової тканини», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, є закінченою науковою працею, в якій в результаті комплексного використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки отриманих результатів ретельно




обґрунтовані та доведені наукові положення, які в сукупності вирішують конкретну наукову задачу щодо визначення особливостей патогенезу впливу іонізуючого випромінювання на енергетичний обмін у м'язовій тканині опромінених тварин та їх нащадків і розробки на цій підставі патогенетично обґрунтованого способу корекції індукованих іонізуючим опроміненням змін функціональної активності м'язів.

За актуальністю обраної теми дисертації, ступенем обґрунтованості наукових положень і висновків, їх достовірністю, новизною, теоретичним та практичним значенням, високим методичним рівнем виконання дисертаційна робота «Патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м'язової тканини» повністю відповідає вимогам «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р. зі змінами, внесеними згідно постанови Кабінету Міністрів України № 502 від 19 травня 2023 р., що пред'являються до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор, Степанов Геннадій Федорович, має необхідний рівень наукової кваліфікації та заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент:**

в.о. ректора ПВНЗ «Міжнародна академія екології та медицини»  
доктор медичних наук, професор

 - Іван САВИЦЬКИЙ

Підпис професора Савицького І.В. засвідчую  
Вчений секретар ПВНЗ «МАЕМ»  
К.б.н., доцент



Алла ВІЦЮК