«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор закладу вищої освіти
Одеського національного
медичного університету МОЗ України

_____ Валерій ЗАПОРОЖАН
«08» ____ 2024 р.

ВИСНОВОК
ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОКТОРСЬКОЇ ДИСЕРТАЦІЇ
Степанова Геннадія Федоровича
на тему «Патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м'язової тканини»
за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Розглянувши докторську дисертацію та наукові публікації завідувача кафедри медичної біології та хімії, кандидата медичних наук, доцента Степанова Геннадія Федоровича «Патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м'язової тканини» за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, а також за результатами фахового семінару кафедр загальної та клінічної патологічної фізіології, медичної біології та хімії, гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини, анатомії людини і гігієни та медичної екології Одеського національного медичного університету МОЗ України (протокол № 1 від 08.02.2024 р.), рецензенти затвердили висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів докторської дисертації.

1. Актуальність теми. Широкі масштаби мирного використання атомної енергії в ряді областей - енергетиці, медицині, сільському господарстві, промисловості, дослідженні космосу, а також військові дії із застосуванням ядерної зброї, становлять потенційну небезпеку для нинішнього і майбутніх поколінь. Потрібно зазначити, що число осіб, контактуючих з джерелами іонізуючих випромінювань, буде постійно зростати.

Іонізуюче випромінювання широко увійшло в різні сфери нашого життя, у зв'язку з чим можливість опромінення і виникнення радіаційного ураження стали цілком реальною річчю.

У сучасних умовах широкомасштабного техногенного радіаційного забруднення оточуючого середовища і радіаційного навантаження на біосферу, надзвичайно актуальною є оцінка біологічної ефективності пролонгованої дії

низькоінтенсивного опромінення. Адже результат дії радіації в достатньо високій дозі на біологічні об'єкти в ряді випадків співставний з впливом того ж опромінення в дозі, в десятки разів меншій.

Показано, що ефективність опромінення в малих дозах значно вища, ніж отримана за простої екстраполяції величини ефекту, виявленого при опроміненні у високих дозах, на малі. Сьогодні більшість досліджень свідчать про високу генетичну ефективність гострого і хронічного опромінення в малих дозах.

Разом з тим, чимало результатів досліджень в діапазоні малих доз іонізуючої радіації вказують на існування також ефекту радіаційного гормезису, ознаками якого є підвищена плодючість, прискорені ріст і поділ клітин, збільшення тривалості життя різних біологічних об'єктів.

Одним з фундаментальних питань залишається оцінка стабільності функціонування генетичного апарату, адже пошкодження геному можуть бути основою порушень імунної регуляції. Встановлено, що максимум у реалізації імунних порушень спостерігається у перших двох поколіннях нащадків опромінених батьків.

В основі механізмів формування генетичної нестабільності лежить можливість існування субпопуляцій клітин, яким властива підвищена чутливість до опромінення. Оскільки прямого впливу опромінення на ДНК не відбувається, припускають, що у формуванні нестабільності можуть брати участь епігенетичні механізми. Крім того, процесу генетичної нестабільності сприяє дефіцит репаративної активності, порушення в контролі клітинного циклу й апоптичної загибелі клітин.

Встановлені в наш час молекулярні прояви радіаційно-індукованої нестабільності геному в нащадків опромінених клітин полягають у спонтанних змінах структури ДНК, порушенні репарації ДНК і суттєвому зсуві функціонування окислювально-відновлювальної системи. Останнє викликає не лише зміну внутрішньоклітинного вмісту активних форм кисню, але й торкається їх регуляторних функцій, впливаючи на функціонування внутрішньоклітинних модулів реакцій, які керуються генетичними програмами, що активуються у відповідь на дію різноманітних факторів зовнішнього середовища.

Механізми взаємодії іонізуючих випромінювань з біологічними об'єктами являють собою ланцюг послідовних фізичних і фізико-хімічних перебудов, які проявляються у вигляді збудження, первинної і вторинної іонізації молекул, що, в свою чергу, призводить до появи збуджених атомів і вільних радикалів, які реагують один з одним та інтактними біомолекулами. Розвиток вільнорадикальних процесів зумовлює пошкодження мембран і ковалентне зв'язування метаболітів призводять до порушення окислювального фосфорилювання та енергетики клітини. Наведеним механізмом більшість авторів пояснюють віддалені ефекти несприятливого впливу екзогенних факторів. Їх розвиток залежить від кумуляції реактивних метаболітів, гормональної функції гіпоталамуса, який є "диригентом" адаптаційно-пристосувальних реакцій організму на дію факторів довкілля.

Сьогодні досліджено вплив іонізуючої радіації та хронічного стресу на молекулярному, клітинному, органному рівнях організації, а також на рівні

цілісного організму, але недостатньо з'ясованими залишаються зміни на тканинному рівні. Не з'ясована метаболоміка м'язової тканини при променевому ураженні (ізоферментні спектри, амінокислотний склад, конкурентне й неконкурентне інгібування ферментів, зміна хімічних властивостей та вмісту скорочувальних білків м'язів), роль генетичних і епігенетичних факторів у розвитку цієї патології, не розроблені комплекси заходів, які спрямовані на зменшення метаболічних порушень у м'язовій тканині опромінених тварин, що можуть вплинути на народжуваність та життєспроможність нащадків.

Остаточно не визначеними є фізіологічні механізми адаптації м'язової тканини у відповідь на вплив іонізуючого опромінення, відсутні дані щодо патофізіологічних та патобіоіхмічних механізмів дисфункції м'язової системи при впливі на біологічний організм іонізуючого опромінення, особливо іонізуючого опромінення мінімальними дозами. Недостатньо досліджені патофізіологічні механізми дисфункцій м'язів у нащадків опромінених осіб - в цьому аспекті вкрай важливо розуміти глибину прірви, на яку слід очікувати фахівцям багатьох галузей медичної науки, зважаючи на 38-річну давнину Чорнобильської аварії, яка, за радіаційними поняттями, відбулася практично у нашій комірчині, по сусідству. Зрозуміло, що досліджуючи вказані вище патофізіологічні та патобіохімічні механізми м'язової перебудови у відповідь на дію іонізуючого опромінення, ми не могли обійти увагою найважливіший аспект патогенетично обґрунтованої фармакокорекції визначених м'язових дисфункцій за умов експерименту у тварин, які безпосередньо зазнали вплив іонізуючого опромінення, а також у їх нащадків. Все це і зумовило актуальність виконання даного дослідження.

2. Затвердження теми дисертації. Тема дисертації затверджена Вченою радою медичного факультету №3 Одеського національного медичного університету (протокол №1 від 12 вересня 2013 р.). Уточнено назву теми дисертації Вченою радою медичного факультету №1 Одеського національного медичного університету (протокол №1 від 08 вересня 2022 р.).

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментами планових науково-дослідних робіт кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету МОЗ України «Епігенетичні наслідки дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м´язової та сполучної тканини у віковому аспекті» (№ державної реєстрації 0113U001636), в якій дисертант був відповідальним виконавцем, а також «Механізми епігенетичних порушень провідних ланок біоенергетики та азотистого обміну у опромінених тварин та їх нащадків» (№ державної реєстрації 0121U114601), в якій дисертант є науковим керівником.

4. Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним дослідженням автора, який особисто провів патентно-інформаційний

пошук, здійснив планування роботи, визначив мету і завдання дослідження, методичні підходи, опрацював моделі, згідно з якими виконано переважну частину експериментальних досліджень.

Дисертант самостійно здійснив моделювання іонізуючого опромінення щурів та їх нащадків, сформував групи дослідження, підібрав та обґрунтував способи корекції, на підставі проведених експериментальних досліджень проаналізував та узагальнив отримані результати, провів статистичну обробку одержаних результатів, оформив їх у вигляді таблиць і рисунків, сформулював основні положення та висновки. Автором написано й оформлено всі розділи дисертації, наукові публікації і реферат. У всіх наукових працях, що містять результати дисертаційних досліджень, використано матеріал, який автор одержав під час виконання роботи. У публікаціях за співавторства автору належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. У дисертації не використано ідеї та розробки, що належать співавторам наукових публікацій.

5. Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів, висновків, рекомендацій та відомості щодо відсутності/наявності порушення академічної доброчесності. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, отримано на достатньому експериментальному та лабораторному матеріалі. У дисертаційній роботі Степанова Г.Ф. використано всі необхідні для досягнення мети та отримання відповідей на поставлені завдання сучасні інформативні методи дослідження, а саме експериментальний, патофізіологічний, радіобіологічний, біохімічний, фармакологічний та статистичний.

Дослідження виконане на високому методичному рівні, є сучасним і комплексним. Завдяки використанню адекватних статистичних методів обрахування отриманих фактичних даних можна стверджувати про достовірність всіх отриманих результатів та сформульованих висновків даної роботи, які повністю відповідають запланованій меті та завданням дослідження.

Комісія з перевірки первинної документації, створена на підставі наказу ректора ОНМедУ від 19 жовтня 2023 р., № 535-о, у складі голови - завідувача кафедри гігієни та медичної екології Одеського національного медичного університету, заслуженого діяча науки і техніки України, д.мед.н., професора Бабієнка В.В. та членів – професора кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки з курсом мікробіології та вірусології Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професора Грузевського О.А. та заслуженого винахідника України, професора кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професора Стоянова О.М., провела перевірку первинної документації докторської дисертації Степанова Г.Ф. і дійшла висновку, що представлені документи достовірні, повністю відповідають сутності виконаної дисертаційної роботи і вимогам до неї та засвідчують дійсний обсяг виконаної дисертантом роботи та кількість об'єктів дослідження, що підтверджує об'єктивність та вірогідність положень і висновків дисертації. Акт перевірки первинної документації від 30 жовтня 2023 р. представлено.

У дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом закінченого наукового дослідження. За результатами автоматичної перевірки оригінальності тексту дисертації Степанова Г.Ф. за допомогою системи пошуку плагіату інтернет-сервісу "StrikePlagiarism," встановлено рівень оригінальності дисертації – 92,10% (висновок комісії щодо запобігання академічного плагіату Одеського національного медичного університету, протокол № 16 від 25 грудня 2023 р.).

6. Відомості щодо проведення біотичної експертизи. Дисертаційна робота Степанова Г.Ф. виконана з дотриманням біоетичних норм, про що свідчить протокол №18 від 06 грудня 2023 року засідання комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету МОЗ України.

7. Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлені відмінності енергетичного обміну у статевозрілих щурів та щурят інфантильного віку в умовах дії іонізуючої радіації малими дозами. При цьому досліджені не лише структурно-функціональні зрушення м'язової тканини статевозрілих тварин, але й з'ясовані механізми порушення функціонування м'язової системи у їх нащадків, які піддані опроміненню (ізоферментні спектри, конкурентне й неконкурентне інгибування ферментів, зміна хімічних властивостей та вмісту скорочувальних білків м'язів).

Вперше досліджено особливості перебігу ферментативних реакцій у м'язовій системі опромінених тварин, встановлено енергозабезпечення м'язової тканини за вказаних умов та спрямованість метаболізму в сторону аеробних або анаеробних процесів.

Вперше проведене 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 не лише встановлені нові ланцюги патогенетичного механізму м'язової дисфункції внаслідок опромінення, але й 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.

Вперше встановлені закономірності функціонування гліколітичного субстратного фосфорилювання та зв'язку термінальної ділянки гліколізу з окисними реакціями циклу Кребса та процесами ресинтезу вуглеводів у міокарді та скелетному м'язі за умов опромінення біологічного організму. 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 простежені патофізіологічні механізми та доведено залежний від дози іонізуючого опромінення характер змін біоенергетичних процесів у м'язах нащадків опромінених тварин. Доведено накопичення за таких умов кінцевих продуктів гліколізу (лактату і пірувату) у тканинах нащадків, послаблення процесів субстратного та окисного фосфорилювання, що призводить до накопичення кінцевих продуктів циклу трикарбонових кислот (малату та оксалооцту). 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.

Вперше доведено, що протягом пострадіаційного періоду в тканинах відбувається накопичення відновлених форм НАДН, що спричиняє розвиток ацидозу та створює умови для конкуренції між аеробними та анаеробними процесами, де перевагу мають анаеробні реакції.

Вперше після впливу іонізуючого опромінення визначені епігенетичні зміни в якісному та кількісному складі ізоферментних спектрів креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази, наслідком яких є зменшення вмісту АТФ за рахунок відставання процесів фосфорилювання аденілової системи від її дефосфорилювання, підвищення вмісту метильованих похідних АТФ та посилену деградацію цього метаболіту. Доведено патофізіологічні механізми посиленої втомленості та зниження фізичної працездатності м'язової тканин опромінених тварин.

Вперше отримані дані дозволили виявити патофізіологічні механізми порушень метаболічних шляхів, які забезпечують функціонування м'язової системи опромінених тварин та їх нащадків, що піддані опроміненню. Вперше розроблено та оцінено ефективність патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції постпроменевих дисферментозів у м'язах опромінених тварин введенням гормонально-вітамінного комплексу.

Розроблений оригінальний спосіб патогенетичної фармакокорекції сприяв підвищенню фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню. При цьому введення гормонально-вітамінного комплексу сприяло покращенню енергетичних ресурсів м'язової тканині за рахунок посилення гліколітичного субстратного фосфорилювання та за рахунок посилення окислювального потенціалу циклу трикарбонових кислот не лише на етапі дії малатдегідрогенази, але й сукцинатдегідрогенази.

Вперше доведена доцільність та патофізіологічна обґрунтованість використання показників енергозабезпечення м'язової системи, а також фізичної працездатності в якості діагностичних критеріїв наслідків променевого ураження організму, які дозволять оцінити глибину, вираженість, спрямованість, незворотність та здатність щодо адаптації м'язової системи до впливу іонізуючої радіації.

8. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів. 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.

Вперше отримані дані в разі їх критичного аналізу дозволили започаткувати створення системи розробки підходів до спрямованої корекції постпроменевих дисферментозів у м'язах опромінених тварин. 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.

Розроблений спосіб експериментального моделювання радіаційного опромінення збільшує можливості оцінки впливу іонізуючої радіації на молодий, опромінений у малій дозі, організм, дозволяє оптимізувати дослідження механізмів радіаційно-індукованих розладів структури і функції м'язової тканини, а також розробку та оцінку ефективності адекватних, патогенетично орієнтованих методів корекції досліджуваних розладів.

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.

Теоретичні положення дисертації впроваджено в навчальну роботу кафедр загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету; кафедр патологічної фізіології 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, Полтавського державного медичного університету; кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; кафедр променевої діагностики, променевої терапії та онкології, медичної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; кафедр клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, фармакогнозії, фармакології та ботаніки, біологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, про що засвідчують відповідні акти впровадження.

9. Повнота викладення матеріалів дисертації в наукових публікаціях та особистий внесок здобувача до наукових праць, опублікованих із співавторами. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 37 друкованих робіт (з них 9 одноосібні), у тому числі: 22 статті (з них 12 статей у фахових виданнях України, 6 - в іноземних періодичних виданнях, 4 статті опубліковані у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science (2) і SCOPUS (2)), 11 тез науково-практичних конференцій та 4 навчальних посібника у співавторстві.

Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дослідження:

1. Степанов ГФ, Мардашко ОО. Порівняльна характеристика попередників обміну креатину у тканинах 1-місячних щурят та статевозрілих тварин. Одеський медичний журнал. 2006;4(95):20-22. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та аналіз літературних джерел).*
2. Степанов ГФ, Мардашко ОО. Особливості функціонування креатинутворюючої системи у тварин, опромінених у дозі 3,0 Гр. Одеський медичний журнал. 2007;5(103):20-23. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та аналіз літературних джерел).*
3. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Штанько ВА. Роль креатинкіназної системи у функціонуванні різних видів м‘язової тканини у нащадків опромінених тварин. Інтегративна Антропологія. 2007;2(10):18-21. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*
4. Степанов ГФ. Вивчення енергетичного обміну у різних видах м‘язової тканини нащадків опромінених тварин після фізичного навантаження. Одеський медичний журнал. 2008;2(106):11-13.
5. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА, Макулькін РФ. Човникова функція малатдегідрогеназ у м'язах експериментальних тварин. Одеський медичний журнал. 2011;2(124):9-13. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготовлені узагальнення і висновки).*
6. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА. Порушення процесів метилування при дії на організм іонізуючого випромінювання. Інтегративна антропологія. 2011;2(18):77-79. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*
7. Степанов ГФ, Дімова АА, Мардашко ОО. Дія гормонального комплексу на репродуктивне здоров’я експериментальних тварин, фізичну працездатність та радіорезистентність їх нащадків. Вісник морської медицини. 2011;3(53):168-170. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

8. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА. Епігенетична модифікація ферментів у м'язах тварин різного віку. Інтегративна антропологія. 2012;2(20):70-74. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

9. Степанов ГФ, Костіна АА, Мардашко ОО. Метаболізм амінокислот у нащадків опромінених тварин. Досягнення біології та медицини. 2017;1(29):26-32. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

10. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Костіна АА. Гематологічні показники в динаміці екстремальних ушкоджень. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017;3(49):109-114. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

11. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Костіна АА. Епігенетичні зміни ферментних білків у тканинах тварин після іонізуючого опромінення. Досягнення біології та медицини. 2019;2(34):26-30. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

12. Stepanov GF, Tereshchenko LO, Oleinik EV, Maryniuk GS, Budalenko OI, Dubna ES. Efficiency of ademethionine in oxidative stress in tissues of irradiated rats. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(6):192-198. DOI: http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.06.021. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

13. Степанов ГФ. Патофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023;1(98):145-152. DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796068

14. Stepanov GF, Vastyanov RS, Kostina AA, Mokriienko EM, Lazor NV. Hematological changes in descendants of animals irradiated in different doses. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(5): 198-212. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.026 *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

15. Stepanov GF, Vastyanov RS. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023;2(84):233-238. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-233-238 **(Web of Science, Q_4)**. *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

16. Stepanov GF, Vastyanov RS, Kostina AA, Lazor NV. ATPase activity of actomyosin and myosin in different types of muscles of intact and irradiated animals. Journal of Education, Health and Sport. 2023;42(1):161-173. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.42.01.015 *(Здобувачем проведені*

експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).

17. Stepanov GF, Vastyanov RS, Kostina AA, Mokriienko EM. Peculiarities of the relationship between the terminal site of glycolysis and the initial segment of gluconeogenesis in the myocardium and skeletal muscles of animals irradiated at different doses. Journal of Education, Health and Sport. 2023;47(1): 165-179. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.47.01.016 *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

18. Stepanov GF, Vastyanov RS. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctionsin the descendents of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023;3(85):230-236. DOI 10.26724/2079-8334-2023-3-85-230-236 **(Web of Science, Q_4)**. *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

19. Stepanov GF, Vastyanov RS, Tertyshnyi SV, Petruk LH. The impact of hormone-vitamin complex on functional activity of the muscle tissue of descendants of irradiated animals. Wiadomości Lekarskie Medical Advances. 2023;76(10):2288-2294. DOI: 10.36740/WLek202310125 **(SCOPUS, Q_4)**. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою)*

20. Stepanov GF. Pathophysiological mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants of irradiated animals to altering influence of ionizing radiation. Journal of Education, Health and Sport. 2023;48(1):225-242. DOI: https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.48.01.017

21. Stepanov GF, Vastyanov RS. Experimental background for hormone-vitamin complex using in course of rehabilitation after ionizing radiation. Wiadomości Lekarskie Medical Advances. 2023;76(11):2509-2515. DOI: 10.36740/WLek202311127 **(SCOPUS, Q_4)**. *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

22. Stepanov GF. Pathophysiological significance of creatinekinase and lactatedehydrogenase in the mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants. Journal of Education, Health and Sport. 2023;50(1):153-167. DOI: https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.50.01.012

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

23. Степанов ГФ, Мельник ОТ, Лазанюк ВМ. Метаболізм глікогена у тканинах щурят, народжених від опромінених тварин. В: Матеріали IX Українського біохімічного з'їзду; 2006 жовт. 24-27; Харків. Харків; 2006, с. 206.

(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку та узагальнення результатів, сформульовані висновки).

24. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА, Сідельникова ТА. Молекулярні механізми зниження фізичної працездатності. В: Матеріали міжнародного наукового симпозіуму, присв. 90-річчю ОНПУ Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології; 2008 вер. 23-25; Одеса. Одеса; 2008, с. 330. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготовлені узагальнення та висновки).*

25. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА. Репарація післяпроменевих порушень в експерименті. В: Матеріали XV ювілейної міжнародної науково-практичної конференції Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія; 2012 трав. 17-19; Одеса. Одеса; 2012, с. 102-103. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

26. Степанов ГФ, Мардашко ОО. Пошук засобів покращення репродуктивного здоров'я опромінених тварин, життєздатності та радіорезистентності їх потомства. В: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присв. 100-річчю з дня народження В.Ю. Ахундова; 2016 трав. 3; Баку. Баку; 2016, с. 137–138. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, проаналізовані літературні джерела).*

27. Степанов ГФ, Костіна АА, Дімова АА. Корекція метаболічних порушень у опромінених експериментальних тварин. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії; 2020 жовт. 2; Харків. Харків; 2020, с. 57. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

28. Степанов ГФ, Терещенко ЛО, Васильєва АГ, Костіна АА, Дубна ЄС. Активність NA+, K+-АТФази та вміст аденілових нуклеотидів в організмі щурів за умов поєднаної дії іонізуючого опромінення й фізичного навантаження. In: Proc. of the XXVI Int. Scientific and Practical Conference The main prospects for the development of science in modern life; 2022 September 13-16; Warsaw. Warsaw; 2022, p. 190-195. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та переклад статті англійською мовою).*

29. Степанов ГФ. Зміна активності піруваткінази та лактатдегідрогенази в кістяковому та серцевому м'язах за умов тотального гама-опромінення: дослідження патобіохімічних механізмів у відповідь на вплив іонізуючого опромінення. In: Proc. of the 14th Int. Scientific and Practical Conference Science and Practice: Implementation to Modern Society; 2023 April 26-28; Manchester. Manchester; 2023, p. 447-453.

30. Степанов ГФ. Патогенетично обгрунтована ефективність гормонально-вітамінного комплексу при іонізуючому опроміненні. In: Proc. of the 2nd International Scientific and Practical Conference Society and Science: Interconnection; 2023 May 6-8; Porto. Porto; 2023, p. 316-322.

31. Степанов ГФ. Вплив гормонально-вітамінного комплексу на вміст метаболітів гліколізу у нащадків опромінених щурів. In: Proc. of the 5th Int. Scientific and Practical Conference Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development; 2023 May 16-18; Geneva. Geneva; 2023, p. 348-355.

32. Степанов ГФ. Гормонально-вітамінний комплекс нормалізує функціональну активність кістякового та серцевого м'язів нащадків опромінених тварин. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції XXII читання В. В. Підвисоцького; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса; 2023, с. 137-140.

33. Степанов ГФ. Вплив іонізуючого опромінення на протеомну гетерогенність м'язової тканини у нащадків опромінених тварин. In: Proc. of the 1st Int. Scientific and Practical Conference Modern Knowledge: Research and Discoveries; 2023 May 19-20; Vancouver. Vancouver; 2023, p. 236-252. DOI: 10.51582/interconf.19-20.05.2023.022.

Додаткові наукові праці, у яких висвітлені результати дослідження:

34. Mardashko OO, Mironovych LM, Stepanov GF, Storchilo OV. Biological and Bioorganic chemistry: teaching textbook. Kyiv: Caravela; 2010. 240 p. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 1-3 і 5 розділи).*

35. Мардашко ОО, Миронович ЛМ, Степанов ГФ. Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посібник. Одеса: ОНМедУ; 2011. 236 с. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 1-3 і 5 розділи).*

36. Бажора ЮІ, Степанов ГФ, Бажора ЯІ, Єрмуракі ПП. Вступ до молекулярної біології: навч. посібник. Одеса: Прес-кур'єр; 2020. 80 с. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 9 розділів, проведено загальне редагування).*

37. Запорожан ВМ, Степанов ГФ, Бажора ЮІ, Кожаков ВА, Комлевой ОМ. Вступ до молекулярної медицини: навч. посібник. Одеса: Олді+; 2023. 242 с. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 8-18, 20-30 розділи, проведено загальне редагування).*

10. Відомості про апробацію результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. IX Український біохімічний з'їзд (м. Харків, 24-27 жовтня 2006 р.; *форма участі – публікація тез, стендова доповідь).*

2. Міжнародний науковий симпозиум, присвячений 90-річчю ОНПУ «Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології» (м. Одеса, 23-25 вересня 2008 р.; *форма участі – публікація тез, стендова доповідь).*

3. XVI міжнародна науково-практична конференція «Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія» (м. Одеса, 17-19 травня 2012 р.; *форма участі – публікація тез, усна доповідь).*

4. Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з дня народження В.Ю. Ахундова (м. Баку, 3 травня, 2016 р.; *форма участі – публікація тез).*

5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії» (м. Харків, 2 жовтня 2020 р.; *форма участі – публікація тез, стендова доповідь).*

6. Міжнародна науково-практична конференція "The main prospects for the development of science in modern life" (м. Варшава, 13-16 вересня 2022 р.; *форма участі – публікація тез).*

7. 14-а міжнародна науково-практична конференція "Science and Practice: Implementation to Modern Society" (м. Манчестер, 26-28 квітня 2023 р.; *форма участі – публікація тез).*

8. 2-а міжнародна науково-практична конференція "Society and Science: Interconnection" (Порто, 6-8 травня 2023 р.; *форма участі – публікація тез).*

9. 5-а міжнародна науково-практична конференція "Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development" (м. Женева, 16-18 травня 2023 р.; *форма участі – публікація тез).*

10. Наукова конференція «XXII читання В.В. Підвисоцького» (м. Одеса, 18-19 травня 2023 р.; *форма участі – публікація тез, стендова доповідь).*

11. 1-а міжнародна науково-практична конференція "Modern Knowledge: Research and Discoveries" (м. Ванкувер, 19-20 травня 2023 р.; *форма участі – публікація статті).*

11. Характеристика особистості здобувача. Степанов Геннадій Федорович, 1974 року народження, у 1998 році закінчив Одеський державний (нині – Національний) медичний університет за спеціальністю «Лікувальна справа» та здобув кваліфікацію лікаря.

З серпня 1998 р. був зарахований на посаду лікаря-інтерна, а з 2001 по 2005 рік працював на посаді асистента кафедри медичної хімії ОНМедУ, з 2005року – старшого викладача тієї ж кафедри. З 2006 року працював на посаді доцента кафедри медичної хімії ОНМедУ. У червні 2005 р. під керівництвом професора Мардашка О.О. захистив дисертацію з теми «Механізми порушення метаболізму креатину у щурят, народжених від опромінених тварин» і здобув науковий ступінь кандидата медичних наук зі спеціальності «14.03.04 – патологічна фізіологія».

З 2006 по 2019 рік працював на посаді доцента кафедри медичної хімії. З вересня 2019 року виконував обов'язки, а з грудня 2020 по серпень 2023 року працював на посаді завідувача кафедри клінічної хімії і лабораторної діагностики. З вересня 2023 року до теперішнього часу – обіймає посаду завідувача кафедри медичної біології та хімії ОНМедУ.

Здобувачем Степановим Геннадієм Федоровичем здобуто необхідні теоретичні знання, уміння, навички та інші компетентності, достатні для

продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі професійної та дослідницько-інноваційної діяльності. Степанов Геннадій Федорович володіє методологією наукової та педагогічної діяльності, а також провів власне наукове дослідження, результати якого мають новизну, теоретичне та практичне значення.

За час виконання докторської дисертації та перебування на посаді завідувача кафедри медичної хімії та біології Степанов Геннадій Федорович виявив себе працьовитим, дисциплінованим і добросовісним фахівцем та викладачем, який набув заслуженого авторитету у колег, студентів і викладачів університету. Степанов Геннадій Федорович - цілеспрямований, надзвичайно організований та сформований науковець з перспективою подальшого росту.

12. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якою вона подається до захисту, та встановленим вимогам. Дисертація Степанова Геннадія Федоровича «Патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м'язової тканини» відповідає вимогам пунктів 7 та 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. №1197, та повністю відповідає паспорту спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія.

УХВАЛИЛИ

Дисертація Степанова Геннадія Федоровича на тему «Патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м'язової тканини» є завершеним науковим дослідженням, в якому вперше наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми, яка полягає у з'ясуванні патогенезу пострадіаційних розладів у функціонуванні м'язової системи статевозрілих щурів та щурят інфантильного віку, що виявляється у встановленні механізмів порушень гліколітичного субстратного фосфорилювання, ресинтезу вуглеводів і пов'язаних між собою термінальної ділянки гліколізу та окисних реакцій циклу Кребса. Робота проведена із застосуванням сучасних методів дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, висновки відповідають поставленій меті та завданням. Отримані результати дослідження дозволили в експериментальних умовах розробити нові підходи до патогенетично обґрунтованої фармакокорекції постпроменевих дисферментозів у м'язах опромінених тварин та патогенетичного обґрунтування підвищення фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню.

В опублікованих наукових працях здобувача повністю відображені всі положення дисертації.

Дисертація Степанова Г.Ф. повністю відповідає вимогам пунктів 7 та 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. №1197.

З врахуванням наукової зрілості здобувача, його фахових, організаційних та суспільних якостей вважаємо доцільним рекомендувати наукову роботу «Патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м'язової тканини» для подання до офіційного захисту у спеціалізовані вчену раду на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Рецензенти:

проректор з науково-педагогічної роботи,
професор закладу вищої освіти кафедри
загальної та клінічної патологічної фізіології
ім. проф. В.В. Підвисоцького
доктор медичних наук, професор Світлана КОТЮЖИНСЬКА

Заслужений діяч науки і техніки України,
завідувач кафедри фізіології та біофізики,
доктор медичних наук, професор Леонід ГОДЛЕВСЬКИЙ

Заслужений працівник освіти України,
завідувачка кафедри анатомії людини,
доктор медичних наук, професор Олена АППЕЛЬХАНС

Підписи професорів Котюжинської С.Г.,
Годлевського Л.С. та Аппельханс О.Л. ЗАСВІДЧУЮ:
Вчений секретар Одеського національного
медичного університету
д.мед.н., професор Петро АНТОНЕНКО