

## **ВИСНОВОК**

наукового керівника,

доктора біологічних наук, старшого наукового співробітника

**Розової Катерини Всеволодівни**

на дисертаційну роботу **Путій Юлії Володимирівни «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона»**, виконаної на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія, за спеціальністю 091 Біологія та біохімія

Путій Юлія Володимирівна закінчила навчання в аспірантурі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця за очною формою навчання та повторно вступила до аспірантури для завершення оформлення дисертації. Дисертантка проявила себе як сумлінний вдумливий молодий дослідник, націлений на здобуття знань та опанування новими навичками. У колективі відділу гіпоксії, у якому певний час працювала, Юлія Володимирівна проявила себе товариською, спрямованою на допомогу співробітникам людиною.

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

Індивідуальний навчальний план Путій Юлією Володимирівною виконаний повністю, про що свідчить академічна довідка, щорічні індивідуальні звіти аспірантки та доповіді на щорічних атестаціях.

Під час навчання аспірантурі здобувачка набула концептуальних та методологічних знань в галузі фізіологічної науки.

Здобувачка опанувала методичними підходами, необхідними для вирішення питань та проблем, що постають перед науковцями та, навіть, лікарями, котрі стикаються з моделюванням експериментального паркінсонізму та дослідженням нейродегенеративних захворювань і пошуком нових підходів до корекції змін, що виникають. Для цього необхідним є поглиблення та розширення існуючих знань в галузі вивчення механізмів виникнення та розвитку нейродегенеративної патології.

Під час підготовки дисертаційної роботи з дотриманням належної академічної доброчесності було підібрано адекватну модель експериментального паркінсонізму, викликаного ротеноном; проведено ґрунтовне дослідження в експерименті та клініці морфофункціонального стану біологічних тканин організму, зокрема розвитку ендотеліальної та мітохондріальної дисфункції, структурного та функціонального стану мітохондріального апарату у тканинах легень, серця, довгастого мозку та стріатуму, експресії генів-кандидатів при розвитку експериментального паркінсонізму та запропоновано новітній лікувальний підхід з використанням антигіпоксанту та антиоксиданту широкого спектру дії.

Було проведено аналіз і оцінка існуючих підходів до лікування паркінсонізму та хвороби Паркінсона і 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.

Путій Юлія Володимирівна виявила високий ступінь самостійності у проведенні експериментів з тваринами та при відборі матеріалу у пацієнтів для проведення досліджень. При цьому виявила професійну та наукову доброчесність, критично підходячи до існуючих натепер даних наукових досліджень та висловлюючи власну думку щодо отриманих результатів.

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 натеper хвороба Паркінсона відноситься до числа найбільш частих нейродегенеративних захворювань людини. Останнім часом спостерігається зростання числа хворих ідіопатичним паркінсонізмом і зниження віку початку захворювання. При цьому незважаючи на інтенсивні молекулярно-біологічні дослідження, причини розвитку захворювання залишаються до кінця не з'ясованими. Різноманіття механізмів формування мітохондріальної дисфункції і універсальність її для різних захворювань становить значний науково-практичний інтерес для формування стратегії діагностики та лікування хвороби Паркінсона і інших захворювань, пов'язаних з дегенерацією нейронів центральної нервової системи. Ці питання залишаються значною мірою не вивченими.

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової тематики відділу з гіпоксії «Механізми розвитку та компенсації гіпоксичних та оксидативних тканинних пошкоджень при нейродегенеративних і метаболічних розладах», 2017-2019 (№ держреєстрації 0116U004474). Дослідження зміни експресії генів, залучених до формування експериментального паркінсонізму, виконувалися спільно з лабораторією генетики Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова АМН України у відповідності з «Угодою про сумісні наукові дослідження» між ним та Інститутом фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Метою дослідження було визначення особливостей клітинно-молекулярних перебудов в тканинах головного мозку, міокарду і легень при експериментальному паркінсонізмі, в клітинах крові при хворобі Паркінсона та з'ясування можливості застосування деяких коригуючих підходів.

Згідно з метою були поставлені завдання:

1. Оцінити ультраструктуру тканин та структурні зміни мітохондрій при моделюванні експериментального паркінсонізму.

2. З'ясувати роль модуляції активності АТФ-залежних мітохондріальних  $K^+$  каналів в розвитку нейродегенерації при експериментальному паркінсонізмі.

3. Дослідити функціональний стан мітохондрій в тканинах при експериментальному паркінсонізмі.

4. Вивчити зміни експресії генів (PINK1, DJ1,) при експериментальному паркінсонізмі.

5. Оцінити морфофункціональний стан клітин крові у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

6. З'ясувати можливості попередження розвитку супутніх патологій та корекції пошкоджень, що виникають в тканинах, при експериментальному паркінсонізмі та у пацієнтів з хворобою Паркінсона за допомогою препарату Капікор.

Наукова новизна одержаних здобувачкою результатів полягає в наступному.

В дисертаційній роботі вперше вивчені та комплексно охарактеризовані органоспецифічні зміни ультраструктури тканин мозку - довгастого мозку та стріатуму, і вісцеральних органів – серця та легень при моделюванні паркінсоноподібного стану.

Доведено, що при експериментальному паркінсонізмі відбуваються процеси демієлінізації в тканинах мозку.

Вперше показано, що мітохондріальна дисфункція та пошкодження мієліну пов'язані з модуляцією активності мітохондріальних АТФ-залежних  $K^+$  каналів.

Вперше описано та кількісно проаналізовано експресію мРНК генів DJ1 та PINK1 в тканинах довгастого мозку, стріатуму, серця та легень при паркінсонізмі і виявлена їх різноспрямованість та органоспецифічність.

Проведений та уточнений морфометричний стан клітин крові у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

На основі отриманих результатів розроблені методичні підходи до корегування патологічного стану для зниження ймовірності супутніх захворювань при паркінсоноподібному стані. Показано, що за допомогою препарату Капікор можна суттєво

зменшити мітохондріальну та ендотеліальну дисфункцію, поліпшити процеси окисного фосфорилування через переважну активацію НАД-залежних субстратів.

Вперше показана можливість змін рівня експресії досліджуваних генів за допомогою застосування антиоксиданту широкого спектра дії.

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

Результати дисертаційної роботи представляють цінність у практичному аспекті, оскільки отримано дані стосовно ефекту препарату Капікор на стан організму під дією хвороби Паркінсона, вплив якого дає позитивний ефект на морфофункціональний стан органів та попереджує виникнення супутніх захворювань організму.

Дані дисертаційної роботи можуть бути використані для досягнення терапевтичних ефектів у терапії попередження ускладнень при хворобі Паркінсона та паркінсоподібних станів.

З'ясування ролі мітохондріальних АТФ-залежних  $K^+$  каналів в розвитку нейродегенерації може допомогти у пошуку нових ефективних шляхів лікування подібної патології.

Важливість роботи у фундаментальному плані полягає у виявленні зміни експресії генів DJ1 та PIN1K у тканинах мозку, серця та легень; у з'ясуванні наявності органоспецифічності змін ультраструктури тканин організму та їх мітохондріального апарату при експериментальному паркінсонізмі; у встановленні змін ультраструктури тромбоцитів, котрі можуть слугувати для оцінки мітохондріальної та ендотеліальної дисфункції при хворобі Паркінсона.

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

Дані статистично оброблені та надані в дисертаційній роботі з використанням табличного та ілюстративного матеріалу.

За результатами роботи було опубліковано 9 статей у фахових наукових журналах, затверджених ВАК України, та у виданнях країн Євросоюзу, у тому числі три статті у наукових виданнях, віднесених до третього-четвертого квартилю відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank,

Результати дослідження були представлені на 8 наукових форумах, вітчизняних, міжнародних та з міжнародною участю.

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 підготовки та написання дисертаційної роботи здобувачка опрацювала 269 наукову публікацію. Всі роботи, окрім фундаментальних досліджень, за останні роки. У літературному огляді повно викладено та критично проаналізовано наявні на тепер уявлення про хворобу Паркінсона та паркінсонізм їх лікування і вказано на невирішені питання, які вимагають дослідження.

В роботі відсутні порушення академічної доброчесності, 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 мій погляд, деякі досліджувані авторкою особливості та механізми виникнення та формування паркінсонізму як можуть мати неабияке наукове та практичне значення і потребують подальшого ретельного вивчення. До таких належить динаміка змін генів DJ1 та PINK1 при розвитку патологічного процесу. Також подальшого дослідження потребують зміни, котрі спостерігаються в ультраструктурі мієліну при паркінсонізмі, котрі допоможуть дослідити клреляцію таких порушення зі ступенем формування мітохондріальної дисфункції. Неохідним є і подальше вивчення та обґрунтування ефективних підходів до корекції знайдених змін, зокрема щодо супутніх патологічних процесів.

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

Дисертація здобувачки Путій Юлії Володимирівни «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона», за спеціальністю 091 Біологія та біохімія повністю відповідає встановленим вимогам та може бути представлена до проведення попередньої експертизи.

Науковий керівник, д.б.н.

Катерина РОЗОВА

