

РЕЦЕНЗІЯ

старшого наукового співробітника відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України,
кандидата біологічних наук Гошовської Юлії Володимирівни
на дисертаційну роботу

Денисової Майї Володимирівни

«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ

ДОКСОРУБІЦИНІНДУКОВАНОГО ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ»,

представлену на спеціалізовану вчену раду ID 5867 Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, утворену для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222
«Медицина»

Актуальність теми

Серцево-судинні захворювання займають перше місце у структурі смертності не лише населення України, а й багатьох країн світу. Крім генетичних чинників та несприятливих факторів зовнішнього середовища (клімат, радіація, паління, нездорове харчування) значними факторами ризику розвитку серцево-судинної патології є використання деяких фармакологічних препаратів. Зокрема таких, як доксорубіцин та інших сполук антрациклінового ряду, які широко використовуються у протипухлинній терапії. Доксорубіцин зарекомендував себе як ефективний протираковий препарат у багатьох найпоширеніших типах раку матки, шлунка, молочної залози, яєчників, простати та ін. Однак оскільки доксорубіцин не має клітинспецифічної дії і може проникати не лише в ракові клітини, то одним із наслідків використання доксорубіцину, як швидких так і віддалених, може бути токсичне ураження міокарда, кардіоміопатія, серцева недостатність та смерть. В зв'язку з цим дослідження механізмів кардіотоксичної дії доксорубіцину та пошук засобів корекції наслідків його дії є важливим медико-біологічним завданням, а дисертація Денисової М.В. – вкрай актуальною.

Наукова новизна отриманих результатів, теоретичне та практичне значення дослідження

На разі в літературі описано багато моделей для вивчення доксорубіциніндукованої кардіотоксичності однак, для відтворення гострого токсичного пошкодження міокарда автор застосувала таку схему введення і дозування препарату, які наближені до клінічної ситуації, а саме дворазове

внутрішньоочеревинне введення доксорубіцину (кумулятивна доза 15 мг/кг). Не зважаючи на те, що основні механізми цитотоксичної дії доксорубіцину є достатньо добре вивченими, не існує ефективних препаратів, які б запобігали проявам кардіотоксичної дії доксорубіцину. На разі з'являється все більше даних про кардіопротекторні властивості активаторів $K_{AT\Phi}$ -каналів, які зумовлені, зокрема, їх здатністю пригнічувати оксидативно-нітрозативний стрес. В зв'язку з цим використання активаторів $K^+_{AT\Phi}$ -каналів як потенційних кардіопротекторних препаратів від доксорубіциніндукованих порушень структури і функції міокарда є абсолютно новим і перспективним підходом.

Результати комплексного дослідження функціональних та структурних проявів гострої доксорубіциніндукованої кардіоміопатії та механізмів, асоційованих з цими змінами, відносяться до теоретичних відомостей щодо розвитку даної патології, розширюють існуючі уявлення про неї та обґрунтовують як можливість попередження, так і ризики прогресування ремоделювання міокарда з розвитком незворотної серцевої недостатності. Результати дослідження функціональних та структурних змін міокарда після застосування активатора $K_{AT\Phi}$ -каналів флокаліну на тлі токсичної дії доксорубіцину вперше демонструють можливість попередження гострої доксорубіциніндукованої кардіоміопатії при відкриванні $K_{AT\Phi}$ -каналів та мають практичну цінність.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Денисової М.В. є повноцінною науковою роботою, яка з одного боку є завершеною, але відкриває перспективу майбутніх досліджень. Автором детально проаналізовано сучасний стан проблеми, опрацьовано 361 джерело, сформульовано проблематику, грамотно поставлено мету і завдання. Використаний в роботі методичний підхід, а саме постановка експериментальних досліджень з метою пошуку засобу попередження доксорубіциніндукованого пошкодження міокарда, відповідає сучасній науковій парадигмі. Перевагою роботи є залучення автором комплексу інструментальних, фізіологічних, біохімічних і біофізичних методик, що дозволило отримати дані на кількох рівнях: молекулярному, клітинному, органному. Фактичний матеріал отримано на великій кількості відтворюваних експериментів. Використані методи дали можливість сформулювати висновки стосовно впливу флокаліну на рівень H_2S мітохондріального походження, кальцієву чутливість мітохондрій, ступінь окисно-нітрозативного стресу і функціональні показники роботи серця і судин у щурів, у яких моделювали кардіотоксичність за допомогою протипухлинного антибіотика

доксорубіцину. Винесені на захист положення ґрунтуються на аналізі матеріалів власних досліджень, характеризуються науковою новизною і пріоритетністю. Зокрема перевагою даної роботи є дослідження доксорубіцинової моделі на кількох функціональних рівнях: на рівні цілого організму (дослідження кардіогемодинаміки та ЕКГ), на рівні органу (дослідження міогенної активності ізольованих судин), на субклітинному рівні (дослідження цілісності мітохондріальних мембран і чутливості мітохондрій до перевантаження кальцієм).

Зв'язок роботи з державними науковими програмами, темами, планами
Дисертаційна робота виконана в рамках наукових програм відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Роль мітохондріальних механізмів у розвитку та попередженні порушень серцево-судинної функції при старінні», 2019-2023 рр. (№ держреєстрації 0123U102876) та «Редоксзалежні механізми змін функціонування серцево-судинної системи при старінні та доксорубіциніндукованій серцевій недостатності», 2024-2026 рр. (№ держреєстрації 0124U001684).

Опрацьованість літературних джерел

Денисова М.В. ґрунтовно ознайомила з достатньою кількістю сучасних літературних джерел, які переважно належать до останніх років досліджень, про що свідчить огляд літератури. Більш ранні роботи належать до основних фундаментальних досліджень. Під час підготовки та написання дисертаційної роботи опрацьовано 361 наукова публікація з досліджуваної проблеми.

Відповідність встановленим вимогам щодо оформлення

Представлена дисертаційна робота є завершеною науковою працею, написана за традиційною схемою. Дисертація викладена українською мовою на 158 сторінках. В огляді літератури авторка детально аналізує відомості про кардіотоксичну дію доксорубіцину, вплив цієї сполуки на функцію мітохондрій, різні клітинні процеси, синтез АТФ, обмін глюкози, та різних внутрішньоклітинних ферментів. Також детально розглядається механізми ремоделювання і розвитку кардіоміопатії під дією доксорубіцину. Розділ узагальнення містить кінцеву підсумкову схему, що пов'язує дію доксорубіцину та місце активації K^+ -каналів у кардіопротекторній дії флокаліну. Список літератури є доволі сучасним та відповідає темі роботи. Усі необхідні розділи

присутні у дисертаційній роботі та розташовані у логічній і коректній послідовності.

Викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях

Результати, описані у дисертаційній роботі, опубліковані у 3 наукових публікаціях у фахових періодичних виданнях України. Результати були також апробовані виступами на 9 фахових конференціях, включаючи дві іноземні та три міжнародні. Наявність протоколу біоетичного комітету зазначено у дисертаційній роботі. Таким чином, положення, що виносяться на захист, містять новизну, достовірність і в повній мірі представлені в наукових публікаціях.

Академічна доброчесність

Робота Денисової М.В. пройшла перевірку на плагіат, що підтверджує дотримання автором принципів академічної доброчесності.

Запитання та зауваження

1. Варто замінити деякі невдалі вирази на більш точні та коректні, зокрема «доксорубіцинмодифіковані щури» на «щури після введення доксорубіцину», «колапс мембранного потенціалу» на «дисипацію протонного градієнта».
2. Необхідно уніфікувати терміни зокрема K_{ATP} -канали чи АТФ-чутливі калієві канали.
3. В описі морфологічних досліджень зустрічається вираз «динаміка мітохондрій». Що він означає?
4. У розділі Узагальнення автор часто дублює числові результати, що є не дуже коректним для розділу узагальнення. Натомість варто більш ретельно проаналізувати результати, отримані з кожного блоку досліджень, що допоможе краще зрозуміти дію препарату.
5. Яка кількість тварин була у дослідженні? Таблиці і рисунки треба доповнити п тварин, що ввійшли в дослідження.
6. Який статистичний тест використовували, якщо розподіл даних не був нормальний ?

Висновок.

Зазначені зауваження не знижують якість роботи, не впливають на кінцевий результат. Дисертаційна робота Денисової М.В. може бути рекомендована до офіційного захисту.

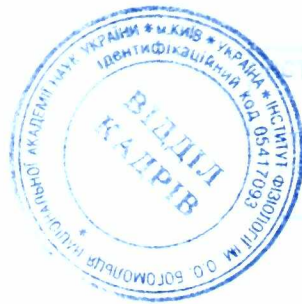
Рецензент:

Юлія Гошовська, к.б.н.,

Відділ фізіології кровообігу

Інститут фізіології ім. О.Богомольця НАН України

rokutt@gmail.com.



ІНСТИТУТ ФІЗИОЛОГІЇ ІМ. О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАН УКРАЇНИ
Томасовна Мейс
Б.А.Мейс