



## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри патофізіології  
Полтавського державного медичного університету

Костенка Віталія Олександровича  
на дисертаційну роботу здобувача

Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України  
Козловської Марії Геннадіївни

«Мітохондріальні механізми кардіопротекції при інсулінорезистентності  
та гіпоксичному прекодиціюванні»,

подану до спеціалізованої вченої ради ІД

Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

для розгляду та проведення разового

захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за

спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність проведених досліджень**

Глобальна поширеність метаболічних захворювань становить одну з найбільших медичних проблем сучасності. Метаболічні порушення змінюють та суттєво обтяжують перебіг інших супутніх захворювань, зокрема серцево-судинної системи, що залишаються основною причиною смертності в усьому світі. Однією з основних патогенетичних ланок ураження серця при метаболічних захворюваннях може бути нестача енергетичного забезпечення міокарду внаслідок мітохондріальної дисфункції. Проте, незважаючи на численні дослідження в цьому напрямку, роль мітохондріальних механізмів у кардіопротекції на початковій стадії розвитку метаболічних захворюваннях, зокрема при інсулінорезистентності, все ще недостатньо вивчена та потребує детального дослідження. Тому дисертаційна робота, присвячена встановленню мітохондріальних механізмів кардіопротекції у щурів при інсулінорезистентності і впливі гіпоксичного прекодиціювання є актуальним та доцільним дослідженням.



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

Дисертаційна робота виконана в межах відомчих тем НДР відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України: «Механізми розвитку та компенсації гіпоксичних та оксидативних тканинних пошкоджень при нейродегенеративних і метаболічних розладах» (2017-2019 рр., номер держреєстрації 0116U004474), «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» (2020-2023 рр., номер держреєстрації 0119U103909) та проєкту програми «Науково-дослідні роботи молодих учених НАН України 2023-2024 рр.» на тему «Молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності та перебудови енергетичного обміну при метаболічному синдромі», співвиконавцем яких була здобувачка, а останнього проєкту – керівником.

## **Наукова новизна отриманих результатів, їх теоретичне та практичне значення**

Отримані результати дисертаційної роботи несуть у собі низку нових відомостей і вагомих доповнень до сучасних наукових даних, які свідчать про теоретичну та практичну цінність даних рукопису.

Автором вперше встановлено, що розвиток інсулінорезистентності після вживання високожирової дієти протягом 2 тижнів супроводжується перебудовою окиснення енергетичних субстратів мітохондріями в бік погіршення окиснення глутамату і сукцинату, в той час як окиснення ліпідного субстрату пальмітоїлу демонструвало тенденцію до зростання, що свідчить про зростання використання ліпідів мітохондріями як енергетичного субстрату.

У міокарді в якості основної компенсаторної ланки антиоксидантного захисту була задіяна система глутатіону на фоні помірної активації вільнорадикальних процесів зі зростанням активованих продуктів тіобарбітурової кислоти.

Викликаний інсулінорезистентністю розлад механізмів енергетичного метаболізму призводив до зростання чутливості мітохондрій до впливу гіпоксичного прекодиціювання, проявів мітохондріальної дисфункції і



8573707364996689

зниження внеску окисного фосфорилування у синтез аденозинтрифосфату. Гіпоксичне прекодиціювання сприяло активації протективних механізмів, зокрема мітохондріальних.

У ході роботи вперше показано зростання експресії білка PGC-1 $\alpha$  у міокарді, що може вказувати на підключення залежних від цього білка механізмів кардіопротекції, до яких можна віднести активізацію мітохондріальної динаміки в міокарді з елімінацією ушкоджених органел шляхом мітофагії і біогенезом нових мітохондрій, збільшення кількості мітохондрій субсарколемальної та інтраміофібрилярної субпопуляцій, перебудову паттерну окиснення енергетичних субстратів мітохондріями.

Робота має безсумнівне теоретичне і практичне значення. Результати роботи надають нові відомості про перебудову енергетичного метаболізму в серці при інсулінорезистентності, а також механізмів розвитку прекодиціювання міокарда в цих умовах, зокрема, залучення PGC-1 $\alpha$  – залежних мітохондріальних механізмів до кардіопротекції. Одержані результати надають підстави для розробки рекомендацій щодо застосування методів прекодиціювання та гіпокситерапії у хворих з метаболічними порушеннями.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи**

Наукові підходи, висвітлені в дисертації Козловської М.Г., засвідчують достовірність і значущість результатів досліджень та зроблених висновків. Експериментальні дослідження виконано на достатній кількості лабораторних тварин – щурів Вістар (n=72), базуються на використанні належної кількості експериментальних груп і числа спостережень відповідно до чинників патофізіологічного експерименту і необхідних груп порівняння, а також сучасних вимог статистики біомедичних досліджень.

Проведення експериментальних робіт здійснювалося згідно з сучасними нормами біоетики для експериментів на тваринах і було затверджено висновком комісії з питань біоетики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця.



8573707364996689

Використано комплекс сучасних методів дослідження, які відповідають його меті і завданням. При проведенні досліджень автором отримано фактичний матеріал, об'єм якого достатній для статистичного та наукового аналізу та обґрунтування висновків роботи.

Поставлені завдання вирішені в повному обсязі. Наукові положення, сформульовані автором, підтверджуються наведеним ілюстративним матеріалом, кількість якого (2 таблиці і 29 рисунків) є достатньою для узагальнення і висновків щодо ролі мітохондріальних механізмів кардіопротекції у щурів при інсулінорезистентності і впливі гіпоксичного прекодиціювання.

Висновки, які робить автор, обґрунтовані і логічно випливають з отриманих результатів, відповідають меті і завданням дослідження та висвітлені в наукових публікаціях Козловської М.Г.

### **Структура і обсяг дисертації, оцінка її завершеності та відповідності встановленим вимогам**

Дисертація є завершеною науковою роботою, оформлена згідно з наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., викладена літературною українською мовою на 137 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 108 сторінок) та включає наступні розділи: анотацію, список наукових праць по темі дослідження, зміст, перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, результати власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел, додатки.

В анотаціях, поданих українською й англійською мовами, коротко викладені основні положення дисертаційної роботи. У вступі чітко сформульовані мета і завдання дослідження, розкриті наукова новизна і практична значущість отриманих результатів. Звертає на себе увагу велика численність публікацій автора (21) за темою дисертації.

Огляд літератури складається із чотирьох підрозділів та викладений на 20 сторінках тексту. У першому підрозділі автор характеризує епідеміологію



кардіометаболічних захворювань. У другому підрозділі автор детально описує мітохондрії та їх роль в енергетичному метаболізмі міокарду. Третій підрозділ присвячений мітохондріальній дисфункції та її ролі у розвитку патології серця при метаболічних розладах. У четвертому підрозділі висвітлена роль PGC-1 $\alpha$  у мітохондріальних механізмах кардіопротекції.

У другому розділі дисертації на 11 сторінках викладено методiku дослідження з належною деталізацією методичних підходів.

У третьому, основному розділі роботи, що складається з двох підрозділів і охоплює 34 сторінки, наведені результати власних досліджень. У першому підрозділі на 18 сторінках описано дослідження мітохондріальних механізмів кардіопротекції при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціюванні. У другому підрозділі на 16 сторінках представлено дані про дослідження кардіопротективних ефектів при ішемії-реперфузії ізольованого серця та їх мітохондріальних механізмів.

Підсумовує проведені дослідження розділ «Аналіз та узагальнення», який ґрунтується на співставленні результатів власних досліджень із літературними даними. У цьому розділі здобувач підкреслює новизну і практичну значущість власних даних порівняно з результатами інших дослідників. Автор не лише констатує отримані результати, а й робить свої припущення щодо характеру та механізму змін і послідовно співставляє або підтверджує ці трактування положеннями інших дослідників. Текст розділу викладений на 17 сторінках.

На підставі отриманих даних дисертантом сформульовані 7 висновків, що логічно завершують наукову роботу, відповідають меті та завданням дослідження.

Список літератури налічує 136 джерел, серед яких 13 кирилицею і 123 – латиницею, який складено у відповідності до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017.

Результати проведеного дисертаційного дослідження опубліковані в реферованих вітчизняних та зарубіжних виданнях, матеріалах конференцій високого фахового рівня, були представлені у вигляді доповідей на фахових



8573707364996689

наукових форумах в Україні та країнах Європи. Публікації повністю висвітлюють і вирішують завдання, що були поставлені в дисертаційному дослідженні.

### **Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

Проведена уповноваженим органом Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України і показала відсутність ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації, текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним на 98% та не містить порушень академічної доброчесності, про що видана довідка встановленого зразка.

### **Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення**

Дисертаційна робота Козловської М.Г. за змістом та оформленням відповідає існуючим вимогам. Однак у тексті дисертації є окремі недоліки. В огляді літератури звертає на себе увагу неврівноваженість окремих його підрозділів. У тексті наявні граматичні, стилістичні та пунктуаційні помилки. Є зауваження до форматування. Підсумки підрозділів в тексті наведені, однак їх доцільніше було б виділити словом «Резюме». Перелік літературних джерел також має недоліки оформлення.

Усі наведені зауваження мають технічний або рекомендаційний характер і не впливають на наукову новизну, теоретичне і практичне значення отриманих автором результатів.

При розгляді дисертації виникли такі запитання:

1. Які механізми, зокрема, не пов'язані з мітохондріями, відомі щодо розвитку інсулінорезистентності при ліпідному навантаженні?
2. Про що свідчать активація поділу або злиття мітохондрій у міокарді, які виявлено автором?
3. Яким чином, на думку автора, прекоondiціювання попереджувало структурні порушення мітохондрій у міокарді?



8573707364996689

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

Дисертаційна робота Козлівської М.Г. «Мітохондріальні механізми кардіопротекції при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціюванні», що виконана у відділі гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України під керівництвом д.м.н. Портниченко А.Г. і подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійним, закінченим науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обгрунтовані дані, що вирішують важливу задачу встановлення мітохондріальних механізмів кардіопротекції у щурів при інсулінорезистентності і впливі гіпоксичного прекодиціювання.

За актуальністю, методичним рівнем виконання, новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, обгрунтованістю наукових положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в публікаціях дисертаційна робота відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор – Козлівська Марія Геннадіївна – заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

#### **Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри патофізіології  
Полтавського державного  
медичного університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Віталій КОСТЕНКО

Підпис засвідчую

Вчений секретар, доцент



Валентина ФІЛАНОВА

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;  
Цілісність даних: не порушена;



8573707364996689



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: КОСТЕНКО ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ 2452004638;  
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;  
Код юридичної особи в ЄДР: 2452004638;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000000C4021801D216D105;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";  
Тип носія особистого ключа: Незахищений;  
Тип підпису: Удосконалений;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 11:37 06.02.2025;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 11:37 06.02.2025;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)