

## **ВИСНОВОК**

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації «**Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона**», здобувача наукового ступеня доктора філософії **Путій Юлії Володимирівни** з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Фаховий семінар проведений у відділі **Гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України**, протокол № 15 від 27 травня 2024 року. На підставі розгляду і обговорення представленої здобувачем доповіді та дисертаційної роботи присутніми фахівцями зроблено наступні висновки.

### **1. Актуальність теми дослідження.**

Дослідження вказують на різноманітність патогенетичних механізмів, які приймають участь у виникненні та перебігу хвороби Паркінсона, що потребує, по-перше, проведення додаткових досліджень для сформування сталої картини виникнення та розвитку паркінсоноподібних станів тв. Хвороби Паркінсона, по-друге, пошуку ефективних підходів до лікування, вибору препаратів у відповідності з переважною наявністю того чи іншого механізму розвитку патології та типу порушень.

Останні досягнення в області фізіології, молекулярної фізіології та біохімії дозволяють стверджувати, що значну частину нейродегенеративних форм патології можна віднести до так званих мітохондріальних захворювань. Механізми виникнення хвороби Паркінсона до теперішнього часу лишаються до кінця нез'ясованими. Однак існує декілька гіпотез відносно її патогенезу. Вони пов'язують захворювання, зокрема, з дисфункцією мітохондрій і убіквітин-протеосомальною дисфункцією, дією окисного стресу, запаленням, апоптозом. Разом з тим, визначити, яким конкретно чином настільки різні патогенетичні події викликають ХП, поки що не вдалося, тому це питання є досить актуальним на сьогодні.

Електронномікроскопічні дослідження проведені на ротеноновій моделі у щурів з пролонгованою дією ротенону показали істотні зміни в морфофункціональному стані тканин довгастого мозку, стріатуму, серця та легень. Одними з основних ознак початку деструктивних змін були якісні та кількісні зміни характеристик мітохондрій у клітинах досліджуваних тканин. До ознак паркінсоноподібного стану при моделюванні паркінсонізму слід також віднести порушення ультраструктури мієліну у тканях мозку, з набряком та деструкцією мієлінових волокон, зміни гематоенцефалічного, аерогематичного та гістогематичного бар'єрів.

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

Роботу виконано в рамках наукової тематики відділу з гіпоксії «Механізми розвитку та компенсації гіпоксичних та окислативних 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.

### **3. Наукова новизна отриманих результатів.**

У дисертації вперше одержані такі нові наукові результати:

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.

**4. Особистий внесок здобувача** в одержанні наукових та практичних результатів, що викладені в дисертаційній роботі.

Здобувачем було проведено розробку основної наукової ідеї, аналіз літератури відповідно до теми дисертації, самостійне формулювання мети і завдань дослідження, постановка експериментів та інтерпретація отриманих результатів проводилась здобувачем особисто за участі керівника наукової роботи. Моделювання експериментального паркінсонізму, підготовка біологічного матеріалу для мікроскопічного, морфометричного та генетичного досліджень, кількісна обробка даних, підготовка наукової роботи до друку та написання всіх розділів дисертації проводились здобувачем особисто.

#### **5. Обґрунтованість наукових положень та висновків.**

Отримані результати та зроблені висновки цілком обґрунтовані. Дані отримані на достатній кількості піддослідних тварин та із залученням даних обстежених пацієнтів із застосуванням сучасних та адекватних методів дослідження. Дані статистично оброблені та надані в дисертаційній роботі з використанням табличного та ілюстративного матеріалу. При виконанні роботи опрацьовано 269 літературних джерел за темою дисертації, в тому числі 210 латиницею.

#### **6. Теоретичне та практичне значення результатів дисертації.**

Результати, отримані в роботі, мають, як фундаментальне, так і практичне значення, оскільки розширює існуючі уявлення про механізми формування паркінсонізму та хвороби Паркінсона та способу його корекції.

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 паркінсоноподібних 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 PINK1 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.

## **7. Перелік публікацій за темою дисертації.**

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, та вісім тез доповідей на конференціях.

**7.1.** Опубліковані основні результати роботи із зазначенням особистого внеску здобувача.

1. Розова КВ., Гончар ОО, Путій ЮВ, Маньковська ІМ. Вплив альфа-ліпоевої кислоти на про- та антиоксидантний баланс і активність тромбоцитів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016; (2): 161 – 5. (Особистий внесок здобувача полягає у аналізі наукової літератури).

2. Belikova M, Rozova K, Putii Y. Possible ways of reducing the manifestation of mitochondrial disfunction in patients with type 2 diabetes and parkinson's disease. *American Journal for Fundamental, Applied and Experimental Researches*. 2016; (1): 21– 29. (Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, статистичній обробці результатів дослідження і підготовці матеріалів статті до публікації).

3. Розова ЕВ, Путій ЮВ, Беликова МВ. Морфофункціональні порушення в тромбоцитах у пацієнтів ссахарним діабетом другого типуаи болезнью паркінсона: возможности корекции. *Патологія Реабілітація Адаптація*. 2017; 15 (2): 94 –106. (Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, статистичній обробці результатів дослідження, формулюванні висновків).

4. Маньковська ІМ, Гончар ОО, Носар ВІ, Розова КВ, Братусь ЛВ, Колеснікова ЄЕ, Путій ЮВ, Карабан ІМ. Мітохондріальна дисфункція та оксидативні порушення у мозку щурів при моделюванні паркінсоноподібного синдрому: коригувальна дія капікору. *Фізіол. журн*. 2018; 64 (4): 82-90. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz64.04.082>; Q4 (Особистий внесок здобувача полягає у аналізі наукової літератури та формулюванні висновків щодо сучасного стану проблеми).

5. Путій ЮВ, Сидоряк НГ, Розова ЕВ. Корректирующее влияние препарата капикор на структурные компоненты митохондриальной и эндотелиальной дисфункции при экспериментальном паркинсонизме. *Ліки - людині*. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». Харків: НФаУ, 2020. 455 –8. (Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, статистичній обробці результатів дослідження, формулюванні висновків і підготовці матеріалів статті до публікації).

6. Rozova K, Putii Y. Is there an organ-specific expression of candidate genes (Dj1, PINK1) in tissues of the organism under experimental parkinsonism and its pathogenetic therapy? *Sci. Rev*. 2021; 36 (1): 31–7. doi: 10.31435/rsglobal\_sr/30012021/7378 (Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, статистичній обробці результатів дослідження, формулюванні висновків і підготовці матеріалів статті до публікації).

7. Mosentsov AA, Rozova EV, Belosludtseva NV, Mankovskaya IN, Putiy YuV, Karaban IN., Mikheeva IB., Mironova GD. Does the Operation of Mitochondrial ATP-Dependent Potassium Channels Affect the Structural Component of Mitochondrial and Endothelial Dysfunctions in Experimental Parkinsonism? *Bul. Experim. Biol. Med*. 2021; 170 (4): 431 – 5. doi: 10.1007/s10517-021-05081-y.; Q3. (Особистий внесок здобувача полягає у аналізі наукової літератури та формулюванні висновків щодо сучасного стану проблеми).

8. Путій ЮВ, Миронова ГД, Розова ЕВ. Исследование влияния активности митохондриального АТФ-зависимого  $K^+$  канала на ультраструктуру миелина при экспериментальном паркинсонизме., *Internat. Sci. J. «Grail of science»*. 2021; (4): 141–51. DOI: 10.3074/grail-of-science.07.05.2021.026

9. Путій ЮВ, Фучко ОЛ, ВащенкоНМ, Розова КВ. Формування ультраструктурних адаптивних реакцій у тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі. *Фізіол. журн.* 2023; 69 (3): 74-82. doi: <https://doi.org/10.15407/fz69.03.074>; Q4 (*Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, статистичній обробці результатів дослідження, формулюванні висновків і підготовці матеріалів статті до публікації*).

## 7.2. Засвідчують апробацію матеріалів дисертаційного дослідження

Путій ЮВ, Носар ВІ, Белікова МВ, Розова КВ. Зміни дихання мітохондрій у довгастому мозку щурів при експериментальному паркінсонізмі. *Фізіол. журн.* 2016; 65 (3, додаток): 204-5.

Rozova K, Putii Y. The ultrastructural peculiarities of the cardio-pulmonary insufficiency in experimental Parkinsonism and diabetes: the possibility of correction. *Comorbidity in Pulmonology*. Truskavetz, 2017 (25-27 квітня); 20-2.

Розова КВ, Путій ЮВ, Белікова МВ. Морфофункціональні порушення в тромбоцитах у пацієнтів з цукровим діабетом другого типу та хворобою Паркінсона: можливості корекції. Наукова конференція, Київ, 2017 (15 травня).

Путій ЮВ. Стан мітохондріального апарату в тканинах легень, довгастого мозку та серця при моделюванні гострого паркінсоноподібного стану. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я». Полтава, 2017 (17 листопада).

Путій ЮВ, Розова КВ. Формування порушень ультраструктури в різних тканинах організму при ротенон-токсичній моделі паркінсонізму. X Міжнародний симпозіум «Актуальні проблеми біофізичної медицини». Київ, 2018 (16-18 травня); 54 – 6.

Путій ЮВ, Носар ВІ, Розова КВ. Функціональний стан мітохондрій у мозку, міокарді та легенях щурів при моделюванні паркінсоноподібного синдрому: корегувальна дія капікору. IV International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada, 2019 (18-20 December); 631 –41.

Путій ЮВ, Клименко ОО, Розова КВ. Деякі генетичні основи формування експериментального паркінсонізму. VIII Національний Конгрес патолофізіологів України «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України». Одеса, 2021 (13-15 травня); 166-8.

Путій ЮВ. Деякі генетичні передумови формування мітохондріальної дисфункції при експериментальному паркінсонізмі. XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм». Тернопіль, 2020 (29-30 жовтня); 90 –1.

Дисертаційна робота виконана у відділі гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, науковий керівник д. б. н., старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Розова Катерина Всеволодівна.

## 8. Рекомендація дисертації до захисту

Дисертаційна робота **Путій Юлії Володимирівни «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона»**, яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, за своїм науковим рівнем та практичною цінністю, змістом та оформленням повністю 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, 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, вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та відповідає напрямку наукових досліджень освітньо-наукової програми Біологія третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України зі спеціальності 091 Біологія та біохімія.

Розглянувши документи щодо перевірки роботи на плагіат, рецензенти дійшли висновку, що дисертаційна робота **Путій Ю.В.** є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Дисертаційна робота **Путій Юлії Володимирівни «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона»**, подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія може бути рекомендована до офіційного захисту з врахуванням висловлених зауважень.

Головуючий на засіданні  
фахового семінару відділу  
д. м. н., ст. н., зав. відділу



Алла ПОРТНИЧЕНКО



## ВИТЯГ

з протоколу № 15 від «27» травня 2024 р.  
фахового семінару відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН  
України

### ПРИСУТНІ:

з відділу гіпоксії: завідувач відділу д.м.н., ст. наук. співр. Портниченко А.Г., провідний наук. співр. д.м.н., проф. Маньковська І.М., провідний наук. співр. д.б.н. Розова К.В., провідний наук. співр., д.м.н., засл. діяч науки і техн. України Моїсеєнко Є.В., старший наук. співр., к.б.н. Василенко М.І., старший наук. співр. к.б.н. Гончар О.О., наук. співроб. к.м.н. Клименко О.О., мол. наук. співр. Козловська М.Г., пров. інж., аспірант Ващенко Н.М.;

з відділу клінічної фізіології сполучної тканини: завідувач відділу д.м.н., ст. наук. співр. Портниченко В.І., старший наук. співр. к.б.н. Цапенко П.К.;

з відділу відділу загальної та молекулярної патофізіології: к.б.н., провідний наук. співр. Шиш А.М.;

з відділу цитології: к.б.н., провідний наук. співр. Ніконенко О.Г.

### СЛУХАЛИ:

1. Доповідь Пугій Юлії Володимирівни за матеріалами дисертації «**Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона**», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія, за спеціальністю 091 Біологія та біохімія

Тему дисертаційної роботи «**Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона**» затверджено на засіданні вченої ради ІФ ім. О.О. Богомольця НАН України, протокол №18 від 07.12.23. Науковим керівником затверджена д.б.н. Розова Катерина Всеволодівна.

2. Запитання до здобувача.

Запитання по темі дисертації ставили:

ст.н.спв. Василенко М.І, д.м.н. Маньковська І.М., д.м.н. Моїсеєнко І.В., к.б.н. Шиш А.М., д.м.н. Портниченко А.Г., к.б.н. Цапенко П.К.

3. Виступи за обговореною роботою.

В обговоренні дисертації взяли участь вчені: д.м.н. Портниченко А.Г., д.б.н. Розова К.В., д.м.н. Моїсеєнко Є.В., д.м.н. Маньковська І.М., д.б.н. Ніконенко О.Г., к.б.н. Шиш А.М.

Надали рекомендації:

д.м.н. Ніконенко О.Г. Скоротити огляд літератури, переглянути та уточнити скорочення. У тексті зустрічається термін «патогенетичне лікування» можливо тут більш доречно застосовувати «патогенетичний підхід у лікуванні». Чому взято саме таку дозу ротенону і чому такий термін введення? В огляді у вас описано і інші дози лікування. Навести посилання на дані літератури.

к.б.н. Шиш А.М. Виправити по тексту однакову кількість груп тварин. У підписах до діаграм зазначити вірогідність. По можливості розмістити знімки ультраструктури на одній сторінці для кращого порівняння. Висновки перевірити та допрацювати.

**УХВАЛИЛИ:**

**Висновок** про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації здобувача відділу Гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України **Путій Юлії Володимирівни** за матеріалами дисертації «**Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона**», з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів додається.

**Вважати**, що дисертаційна робота **Путій Юлії Володимирівни «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона»**, яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, за своїм науковим рівнем та практичною цінністю, змістом та оформленням повністю 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, 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, вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та відповідає напряму наукових досліджень освітньо-наукової програми Біологія та біохімія третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України зі спеціальності 091 Біологія та біохімія.

**Рекомендувати** дисертаційну роботу **Путій Юлії Володимирівни «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона»**, подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія до захисту.

Для формування разової спеціалізованої вченої ради, подати на розгляд вченої ради Інституту наступний склад вчених:

**Голова спеціалізованої вченої ради:**

д.б.н., проф. Лук'янець О.О., зав. відділу біофізики іонних каналів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

**Рецензенти:**

д.б.н. Ніконенко Олександр Георгійович, провідний науковий співробітник відділу цитології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України;

к.б.н. Шиш А.М., провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

**Опоненти:**

д.б.н., проф. Небесна Зоя Михайлівна, завідувачка кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету;

д.м.н., проф. Асанов Ервін Османович, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Перелік наукових публікацій за тематикою дослідження здобувача, засвідчені копії дипломів про наукові ступені та атестатів про вчене звання запропонованих членів ради додаються.

Головуючий на засіданні  
фахового семінару відділу  
гіпоксії

Секретар

Official blue ink stamps and handwritten signatures of the members of the specialized scientific council. The stamps include the name of the Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine and the specific department. The signatures are in blue ink and correspond to the names listed in the text.

А. Г. Портниченко

О. О. Клименко