

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора

Маньковської Ірини Микитівни

на дисертаційну роботу здобувача

Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Козловської Марії Геннадіївни

«Мітохондріальні механізми кардіопротекції при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекондиціюванні»,

подану до спеціалізованої вченої ради ID 7668

Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

на здобуття ступеня доктора філософії за

спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність проведених досліджень

Метаболічні і серцево-судинні захворювання становлять одну з найбільших медичних проблем сьогодення, що підкреслює необхідність дослідження патогенетичних механізмів, раннього виявлення, комплексного лікування та покращення методів профілактики цих взаємопов'язаних патологічних процесів. Однією з основних патогенетичних ланок ураження серця при метаболічних захворюваннях може бути нестача енергетичного забезпечення міокарду. Мітохондрії відіграють фундаментальну роль у виживанні та функціонуванні кардіоміоцитів і мають вирішальне значення для забезпечення їх високої потреби в енергії. Яскравим прикладом реалізації кардіопротективних механізмів є феномен прекондиціювання міокарда, що активується нелетальним стресом різного походження і робить міокард менш уразливим щодо наступного ураження, зокрема, ішемічного. Однак, мітохондріальні механізми в умовах прекондиціювання різного генезу досі досліджувалися лише фрагментарно на окремих моделях, що може окреслювати значну перспективу щодо встановлення нових аспектів метаболічної кардіопротекції для її практичного застосування.

Тому тема дисертаційної роботи Козловської М.Г. «Мітохондріальні механізми кардіопротекції при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекондиціюванні» є безперечно актуальною.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Козловської М.Г. є завершеною науковою працею, яка характеризується ґрунтовним плануванням, цінністю змісту, виконана на належному науковому рівні та має теоретичну і практичну значимість.

Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, побудована за традиційною схемою і містить всі необхідні розділи, а саме - 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 із 136 найменувань, із яких 123 латиницею, додатки. Анотація дисертації відображає її основний зміст і розкриває основні результати роботи, ключові слова повністю відповідають її змісту.

Огляд літератури містить 4 підрозділи, що описують епідеміологію кардіометаболічних захворювань, мітохондрії та їх роль в енергетичному метаболізмі міокарду, мітохондріальну дисфункцію та її значення у розвитку патології серця при метаболічних розладах, роль коактиватора-1 альфа рецептора, активованого проліфератором пероксисом-гамма (PGC-1 α) у мітохондріальних механізмах кардіопротекції. Автор констатує недостатнє висвітлення в літературі мітохондріальних механізмів кардіопротекції у щурів при інсулінорезистентності і впливі гіпоксичного прекодиціювання.

Відповідно до цього у дисертації сформульовано **мету** та **завдання дослідження**. Завдання повністю відповідають поставленій меті та розкриваються у подальших розділах даної роботи. **Об'єкт** та **предмет дослідження** відповідають меті і завданням.

Методи дослідження є сучасними, адекватними для вирішення поставлених завдань і отримання об'єктивних результатів та детально описані у методичному розділі дисертації.

Розділ «Результати власних досліджень» автора є найбільшим розділом дисертації і містить результати фізіологічних, патофізіологічних, біохімічних, морфометричних, морфологічних, молекулярно-біологічних та статистичних досліджень на тваринах, у зразках тканин та ізольованих мітохондріях. Результати детально описані у двох підрозділах та проілюстровані достатньою кількістю рисунків і таблиць, якісно виконаних та з відповідними підписами. Серед результатів роботи особливу цінність, безумовно, мають ґрунтовні дослідження функції мітохондрій з використанням 4-ох метаболічних субстратів при відтворенні інсулінорезистентності та гіпоксичного прекодиціювання.

Отримані результати мають безперечну **новизну**. Так, було вперше встановлено, що розвиток інсулінорезистентності після вживання високожирової дієти протягом 2 тижнів супроводжується перебудовою окиснення енергетичних субстратів мітохондріями в бік погіршення окиснення НАД-залежного субстрату глутамату і ФАД-залежного сукцинату, в той час як окиснення НАД-залежного ліпідного субстрату пальмітоїлу демонструвало тенденцію до зростання. Одержані показники свідчать про зростання використання ліпідів мітохондріями як енергетичного субстрату, що супроводжувалося ефективною елімінацією нутритивних тригліцеридів з периферичної крові. У міокарді відбувалася помірна активація вільнорадикальних процесів зі зростанням активованих продуктів

тіобарбітурової кислоти, а в якості основної компенсаторної ланки антиоксидантного захисту була задіяна система глутатіону. В міокарді зростала експресія мітохондріального регулятора PGC-1 α , спостерігалось кількісне зростання субсарколемальної та інтраміофібрилярної субпопуляцій мітохондрій та активація їх внутріклітинних зв'язків з іншими органелами.

У заключному розділі «**Аналіз та узагальнення**» автор аналізує отримані результати та коректно характеризує мітохондріальні механізми кардіопротекції у щурів при інсулінорезистентності і впливі гіпоксичного прекодиціювання на підставі результатів власних досліджень та даних наукової літератури. В кінці розділу запропоновано узагальнену схему досліджених механізмів.

Висновки відповідають меті роботи, логічно розкривають її завдання та відображають основні результати роботи.

Дисертаційна робота ґрунтується на дослідженні достатньої для вирішення поставлених завдань кількості піддослідних тварин із використанням адекватних методів статистичної обробки матеріалу. Одержаний обсяг матеріалу є достатнім для узагальнення і формування висновків. Для обґрунтування теми дисертаційного дослідження та інтерпретації результатів роботи проаналізовано необхідну кількість сучасних наукових літературних джерел.

Здобувачем за матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 21 наукову працю: 5 статей у фахових наукових виданнях України, в тому числі 4 статті, що індексуються у наукометричних базах Scopus та Web of Science, що відповідає вимогам до дисертаційних робіт. Результати роботи в достатній мірі було обговорено на фахових конференціях та конгресах високого рівня в Україні, Німеччині та Угорщині.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Робота має безсумнівне теоретичне значення, оскільки розкриває нові відомості про мітохондріальні компенсаторні механізми при інсулінорезистентності, які сприяють відновленню вуглеводного і ліпідного метаболізму в міокарді, посиленню мітохондріального апарату серця і енергетичного забезпечення його функції, що обмежує розвиток окисного стресу та ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда. Це дає підстави використовувати їх з метою уточнення рекомендацій щодо застосування методів прекодиціювання та гіпокситерапії у хворих з метаболічними порушеннями у клінічній практиці, а також у наукових та освітніх закладах медичного профілю.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У ході проведення досліджень та при перевірці матеріалів дисертації Козловської М.Г. не було виявлено ознак порушень академічної доброчесності.

Запитання та зауваження

При ознайомленні з дисертаційною роботою Козловської М.Г. виникли наступні зауваження. Вважаю, що назва роботи могла б бути краще сформульованою. У тексті дисертації наявні граматичні, стилістичні та пунктуаційні помилки.

Однак висловлені зауваження не є критичними і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У порядку наукової дискусії виникли наступні запитання:

1. Інсулінорезистентність сама по собі може сприяти порушенням відновлення структури і функції міокарду після ішемії. Чи спостерігали Ви таке явище і чим його можна пояснити?

2. Чи вважаєте Ви, що участь у зниженні контрактильної здатності міокарду після ішемії-реперфузії при інсулінорезистентності можуть брати такі механізми як: а) порушення гомеостазу кальція; б) підвищення активності ренін-ангіотензивної системи; в) розвиток окисного стресу; г) зміни метаболізму субстратів; д) мітохондріальна дисфункція? Як гіпоксичне прекодиціювання впливає на ці механізми при інсулінорезистентності?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На підставі вищезазначеного вважаю, що дисертаційна робота Козловської М.Г. є завершеною кваліфікаційною науковою працею, що містить теоретичне узагальнення та вирішення актуального наукового завдання в галузі 22 «Охорона здоров'я», яке полягає у встановленні мітохондріальних механізмів кардіопротекції у щурів при інсулінорезистентності і впливі гіпоксичного прекодиціювання. Робота оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, затвердженими Наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40. За актуальністю, науковою назвою отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, обсягом використаних досліджень дисертація відповідає вимогам, передбаченим «Прядком підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)», затвердженим Кабунетом Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261 (зі змінами і доповненнями від 3 квітня 2019 р. № 283 та від 23 травня 2023 р. № 502) та «Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (зі змінами згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 р. № 341), вимогам до опублікування результатів дисертації на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 1220 від 23 вересня 2019 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня

доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент

Провідний науковий співробітник відділу гіпоксії

Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця

НАН України

Доктор медичних наук, професор

Ірина МАНЬКОВСЬКА



Ірина Маньківської
Е. Маньківська