

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу
Путій Юлії Володимирівни

на тему “Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона”, представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі “09 Біологія” за спеціальністю “091 Біологія та біохімія” на спеціалізовану вчену раду ID 6196 Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця Національної академії наук України

1. Актуальність обраної теми

Хвороба Паркінсона (ХП) - це повільно прогресуюче дегенеративне захворювання екстрапірамідної системи, притаманне головним чином особам похилого віку. Ключовою рисою цього розладу є загибель дофамінергічних нейронів, переважно у чорній субстанції середнього мозку, та дефіцит дофаміну, що виникає внаслідок цього. Можливі причини вибіркової уразливості саме дофамінергічних нейронів пов'язують зі значною арборизацією їх аксонів і відповідними енергетичними потребами цих клітин. На сьогоднішній день сформувався консенсус щодо багатофакторності патогенезу спонтанної ХП. Однак молекулярні та клітинні механізми цього процесу залишаються з'ясованими не до кінця. Існує декілька гіпотез відносно патогенезу ХП. У якості чинників розглядають дисфункцію мітохондрій і убіквітин-протеосомальної системи, окисний стрес, запалення, апоптоз. Більше того, різні генотипи пацієнтів, що страждають на ХП, свідчать про наявність різних молекулярно-патогенетичних шляхів розвитку цього захворювання. Сучасні методи лікування ХП мають обмежену ефективність. В цьому контексті вивчення механізмів розвитку даного розладу та пошук нових методів його фармакологічної корекції є актуальним завданням. Дисертація присвячена дослідженню механізмів мітохондріальної дисфункції при експериментальному паркінсонізмі та ХП, а також з'ясуванню можливості застосування деяких коригуючих підходів. У зв'язку з цим дисертаційна робота Путій Ю.В. є беззаперечно актуальною та такою, що робить внесок у вирішення проблеми фармакологічної корекції ХП.

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

Наукові дослідження були виконані здобувачкою у відділі гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця в рамках 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 (№ держреєстрації 0116U004474). Дослідження зміни експресії генів DJ1 та PINK1 виконувалися спільно з лабораторією генетики Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова АМН України у

відповідності з “Угодою про сумісні наукові дослідження” між цією установою та Інститутом фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

3. Відповідність публікацій.

Здобувачем опубліковано 9 статей, 3 з яких належать до науково-метричної бази Scopus, та 6 – в українських фахових виданнях категорії “А”. Окрім цього дисертант представив результати у 8 публікаціях апробаційного характеру. Таким чином результати дисертації було висвітлено у наукових публікаціях у повному обсязі.

4. Запитання та зауваження до дисертації

Суттєвих зауважень до змісту та оформлення дисертації немає. Можна зазначити деякі зауваження та дискусійні питання:

1. Текст дисертації місцями страждає на багатослів'я та нечітку аргументацію.
2. Недоліком розділу Обговорення результатів дослідження є недостатньо повний аналіз ролі змін експресії генів PINK1 та DJ1, які спостерігали під впливом ротенону та капікору.
3. Висновки дисертації однак страждають багатослів'ям.

5. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Перевірки рукопису дисертації на академічний плагіат показала, що вона має бути допущеною до захисту. Аналіз дисертаційної роботи та наукових публікацій Путій Юлії Володимирівни не виявив ознак академічної плагіату, фальсифікації та фабрикації. Всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

6. Вичерпність і повнота викладення у розділах дисертації.

Дисертація викладена на 181 аркуші друкованого тексту. Її текст побудований за традиційним планом і складається зі Вступу, Огляду літератури, розділу Матеріали та методи, розділу Результатів досліджень, що містить шість підрозділів, розділу Обговорення результатів дослідження та Висновків.

У вступі авторка досить детально аргументує актуальність теми та акцентує увагу на недостатньому висвітленні в літературі механізмів, які пояснюють роль мітохондріальної дисфункції у механізмах патогенезу ХП. Наголошуючи на цьому, авторка пояснює, що спонукало його до проведення даного дослідження і написання дисертації.

Виходячи з цього, у дисертації сформульовано мету та завдання дослідження. Завдання повністю відповідають поставленій меті та розкриваються у подальших розділах. Об'єкт та предмет дослідження встановлені відповідно до мети і завдань. Методи дослідження є адекватними для виконання поставлених завдань і отримання об'єктивних результатів.

Наукова новизна отриманих результатів не викликає сумнівів: здобувачкою встановлено, що дисфункція мітохондрій є ключовою рисою ротеинової моделі паркінсонізму. Ознаки порушення функції мітохондрій були виявлені також в тромбоцитах пацієнтів, що страждали на ХП. Показано, що при експериментальному паркінсонізмі порушується структура мієліна. З'ясовано, що суттєву роль у механізмах формування мітохондріальної дисфункції та демієлінізації грають зміни активності АТФ-залежних мітохондріальних K⁺ каналів. Дисертантка встановила, що при експериментальному паркінсонізмі на тлі мітохондріальної дисфункції суттєво змінюється експресія генів DJ1 та PINK1. Рівень цих змін має органоспецифічний характер і є більш значним у вісцеральних органах, ніж у головному мозку. Здобувачкою з'ясована можливість корекції виникаючих пошкоджень за допомогою препарату капікор - антиоксиданта широкого спектру дії. При експериментальному паркінсонізмі капікор зменшує ознаки мітохондріальної та ендотеліальної дисфункції, активує синтез фосфоліпідів і білків. Препарат сприяє посиленню експресії гену DJ1. Експресія PINK1 під впливом капікору знижується у мозку, але посилюється у тканинах серця і легенів. У пацієнтів, що страждають на ХП, капікор був спроможний нормалізувати стан мітохондрій та полегшувати перебіг хвороби.

Особистий внесок здобувачки у дисертаційну роботу “Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона” не викликає сумнівів і є достатньо вагомим та суттєвим у межах даної наукової роботи.

Апробація результатів дисертації була достатньої мірою проведена на зарубіжних та вітчизняних наукових форумах із міжнародною участю, а також у фахових науково-метричних журналах. За структурою і обсягом дисертаційна робота повністю відповідає вимогам МОН України та має відповідну логічну структуру. В огляді літератури автор розглядає наявні літературні дані щодо молекулярно-клітинних механізмів патогенезу ХП, зокрема щодо ролі, яку у цих процесах грають мітохондрії. Суттєва увага присвячена експериментальним моделям паркінсонізму та сучасним підходам до лікування ХП. Загалом огляд літератури достатньою мірою розкриває проблематику даного дослідження, позбавлений логічних суперечностей та містить належну фізіологічну інтерпретацію.

Розділ матеріали і методи містить вичерпний опис усіх методів, використаних у дослідженнях. Статистичний аналіз даних проведено із дотриманням відповідних вимог, тому достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. У заключному розділі детально обговорено результати та зроблено обґрунтовані припущення про роль дисфункції мітохондрій у загальному механізмі розвитку ХП. Здобувачка обґрунтовано полемізує із літературними

джерелами та робить коректні припущення і узагальнення щодо результатів своїх власних досліджень.

Висновки побудовано відповідно до поставлених завдань. Вони відповідають меті роботи, не суперечать отриманим результатам. Список використаних літературних джерел, який налічує 269 найменувань, 210 з яких англійською мовою, є достатнім для теоретичного обґрунтування дисертаційної роботи. Джерела, наведені у дисертації, є сучасними – 69 % джерел опубліковано за останні 15 років. Велика кількість авторитетних авторів у списку літератури, безумовно, підвищує якість даної роботи.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірністю положень і висновків дисертація повністю відповідає вимогам, передбаченим Порядком підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 (зі змінами і доповненнями від 3 квітня 2019 року №283 та від 23 травня 2023 року №502) пунктів 6, 7, 8 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 року №44 (зі змінами внесеними згідно з постановою КабМіну №341 від 21.03.2022), а її авторка Путій Юлія Володимирівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю “091 – Біологія та біохімія”.

Рецензент, доктор біологічних наук,
доцент, провідний науковий
співробітник відділу цитології
Інституту фізіології імені
О.О.Богомольця НАНУ



О.Г.Ніконенко

29 липня 2024 року