

## ВИСНОВОК

наукового керівника,  
доктора медичних наук, старшого наукового співробітника  
Портниченко Алли Георгіївни  
на дисертаційну роботу **Козловської Марії Геннадіївни**  
**«Мітохондріальні механізми кардіопротекції при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціюванні»**,  
виконану на здобуття ступеня доктора філософії  
з галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 Медицина

Здобувачка Козловська Марія Геннадіївна протягом навчання в аспірантурі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за спеціальністю 222 «Медицина» в повному обсязі виконала належну освітньо-наукову програму, проявила себе як відповідальний, наполегливий молодий вчений, ретельний і працелюбний дослідник, успішний організатор та виконавець експериментальних досліджень, комунікабельний співробітник, здатний до ефективної праці в команді та самостійних теоретичних розробок. Незважаючи на форс-мажорні обставини 2019-2024 років, поєднувала навчання в аспірантурі та виконання наукового проєкту, підтримку якого отримала за результатами конкурсу молодих вчених НАН України для фінансування власних досліджень, а з лютого 2024 р. продовжила свою підготовку як здобувач поза аспірантурою та успішно завершила підготовку дисертаційної роботи.

Під час підготовки в аспірантурі Марія Козловська набула достатнього рівня знань, умінь і навичок відповідно до восьмого рівня Національної рамки кваліфікацій, а саме, оволоділа концептуальними та методологічними знаннями в галузі патофізіології, спеціалізованими методами досліджень в цій галузі, необхідними для розв'язання значущих проблем у сфері професійної діяльності, розширення та переоцінки вже існуючих знань і професійної практики, а також навичками планування і реалізації наукового дослідження з дотриманням належної академічної доброчесності, проведення критичного аналізу та оцінки одержаних результатів. Завдяки численним виступам на наукових форумах Марія Козловська набула уміння вільного спілкування у сфері наукових та експертних знань з колегами і широкою науковою спільнотою, а також одержала міжнародну нагороду за виступ на зарубіжній конференції. Використовує академічну українську та англійську мови у професійній діяльності та дослідженнях. М. Козловська є зрілим фахівцем, демонструє авторитетність, високий ступінь самостійності, академічну та професійну доброчесність, спрямована до розвитку нових ідей у професійній та науковій діяльності, а також саморозвитку та самовдосконалення.

**Актуальність** дисертаційної роботи визначається значним поширенням метаболічних захворювань і недостатнім вивченням патогенетичних механізмів,

зокрема, порушень енергетичного метаболізму, які сприяють або перешкоджають ураженням міокарда за цих умов. Мітохондріальні механізми недостатньо вивчені також в рамках кардіпротективних феноменів, які розвиваються при прекодиціюванні міокарду різного генезу і можуть бути застосовані у клінічній медицині, що обумовило мету та завдання дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** дисертаційна робота виконана 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» (номер державної реєстрації 0116U004474, 2017-2019 рр), «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» (номер державної реєстрації 0119U103909, 2020-2023 рр), а також проекту програми «Науково-дослідні роботи молодих учених НАН України 2023-2024 рр.» на тему «Молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності та перебудови енергетичного обміну при метаболічному синдромі» (керівник – М.Г. Козловська).

**Метою дослідження** було встановити мітохондріальні механізми кардіпротекції при інсулінорезистентності і впливі гіпоксичного прекодиціювання на щурів. Завданнями роботи було: визначення змін структурного та функціонального стану мітохондрій, оксидативного балансу, експресії білка PGC-1 у міокарді, показників вуглеводного та ліпідного обміну у щурів при моделюванні інсулінорезистентності, а також при впливі гіпоксичного прекодиціювання на інтактних та інсулінорезистентних тварин; характеристика протективних ефектів гіпоксичного прекодиціювання при ішемії-реперфузії ізольованого серця щурів з інсулінорезистентністю; встановлення зв'язку змін структурного та функціонального стану мітохондрій, експресії PGC-1 з розвитком протективних ефектів гіпоксичного прекодиціювання у інтактних та інсулінорезистентних щурів, оцінка участі PGC-1 в мітохондріальних механізмах кардіпротекції.

**Наукова новизна одержаних результатів.** При виконанні дисертаційної роботи вперше встановлено, що розвиток інсулінорезистентності супроводжується перебудовою окиснення енергетичних субстратів мітохондріями, що свідчить про зростання використання ліпідів як енергетичного субстрату. В міокарді відбувалася помірна активація вільнорадикальних процесів, спостерігалось зростання експресії мітохондріального регулятора PGC-1 $\alpha$ , субсарколемальної та інтраміофібрилярної субпопуляцій мітохондрій та активація їх внутріклітинних зв'язків. Вперше охарактеризовано кардіпротекторні прояви активації мітохондріальних механізмів в інсулінорезистентному міокарді.

Вперше встановлено, що викликаний інсулінорезистентністю розлад механізмів енергетичного метаболізму призводив до зростання чутливості мітохондрій до впливу гіпоксичного прекодиціювання, проявів мітохондріальної дисфункції і зниження внеску окисного фосфорилування у синтез АТФ. В цих умовах гіпоксичне прекодиціювання залучало у міокарді додаткові протективні механізми, зокрема, мітохондріальні, однак підтримувало тільки структурну кардіопротекцію при ішемії-реперфузії. Вперше встановлено, що активація PGC-1 $\alpha$  – опосередкованих компенсаторних механізмів, а саме, стимуляції мітохондріального біогенезу, переходу мітохондрій на вживання інших енергетичних субстратів, обмеження окисного стресу, забезпечувалася при інсулінорезистентності та впливі гіпоксичного прекодиціювання зростанням експресії цього білка у міокарді, яка переважала у правому шлуночку серця, а також збільшенням вмісту активатора PGC-1 $\alpha$  ЛПВЩ у периферичній крові.

Робота має вагомe **теоретичне і практичне значення**. Встановлено 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. Одержано нові відомості про механізми розвитку прекодиціювання міокарда в умовах інсулінорезистентності, а саме, залучення PGC-1 $\alpha$  – залежних мітохондріальних механізмів до структурної кардіопротекції та втрату функціональної кардіопротекції за рахунок обмеження енергетичного метаболізму мітохондрій. Це надає підстави для розробки нових підходів до прекодиціювання міокарду при наявності коморбідних метаболічних захворювань. Одержані результати можуть використовуватися в науковій, освітній сфері, клінічній медицині, зокрема, кардіології та кардіохірургії.

**Обґрунтованість наукових положень** роботи не викликає сумнівів. Використано сучасні і відповідні до поставлених завдань методи експериментальних досліджень, результати належним чином проаналізовані і зроблено відповідні висновки. При виконанні роботи опрацьовано достатню сукупність сучасних наукових джерел за темою дисертаційної роботи, більшість з яких є зарубіжними. Усі результати дослідження, що виносяться на захист, отримані особисто здобувачем, ідеї та елементи наукових праць інших науковців, цитати супроводжуються належними посиланнями на авторів та джерела інформації.

Одержані результати **опубліковані** у 5 статтях, в тому числі чотирьох – представлених у міжнародних базах даних Scopus і Web of Science, і 16 тезах доповідей, апробовані на 17 вітчизняних і закордонних наукових форумах

високого фахового рівня. Особистий внесок здобувача у роботи, опубліковані у співавторстві, наведено у тексті дисертації. Публікації здобувача відповідають 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.

Як науковий керівник, засвідчую, що при виконанні дисертаційної роботи не було порушень **академічної доброчесності** з боку Марії Козловської або співавторів її публікацій.

Дисертація М.Г. Козловської 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, та вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Дисертаційна робота ставить дискусійні питання щодо динаміки активації мітохондріальних механізмів і ролі мітохондрій у підтриманні енергетичного метаболізму в міокарді протягом розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому. В якості зауваження можна зазначити деяку незбалансованість огляду літератури, зокрема, недостатню увагу автора до механізмів прекодиціонування, наявність технічних недоліків у тексті. Проте ці недоліки не впливають на теоретичну та практичну цінність роботи.

З урахуванням наведеного вище вважаю, що дисертація **Козловської Марії Геннадіївни** на тему **«Мітохондріальні механізми кардіопротекції при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціонуванні»**, виконана для здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною кваліфікаційною науковою працею, повністю відповідає встановленим вимогам та може бути представлена до проведення попередньої експертизи.

Науковий керівник  
доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник,  
завідувач відділу гіпоксії  
Інституту фізіології  
ім. О.О. Богомольця НАН України



Алла ПОРТНИЧЕНКО

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ  
Підпис Алла Портниченко  
Засвідчую  
Головний секретар