

РЕЦЕНЗІЯ

провідного наукового співробітника відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника **Шиш Анжели Михайлівни**

на дисертаційну роботу
Козловської Марії Геннадіївни

«Мітохондріальні механізми кардіопротекції при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекондиціюванні»

представлену на спеціалізовану вчену раду ID 7668 Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, утворену для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) спричиняють приблизно 65% смертності у хворих на цукровий діабет через розвиток кардіоміопатії та серцевої недостатності. 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. Одним із ключових регуляторів мітохондріальних функцій є коактиватор-1 (PGC-1 α) рецептора, активованого проліфератором пероксисом-гамма (PPAR γ). Окрім своєї добре встановленої ролі в мітохондріальному біогенезі, PGC-1 виконує важливі функції в динамічних властивостях мітохондрій, включаючи злиття, поділ і деградацію, які керують не тільки енергетичним метаболізмом, але й іншими клітинними подіями. Одним з кардіопротективних механізмів є феномен прекондиціювання міокарда, що активується нелетальним стресом різного походження і робить міокард менш уразливим щодо наступного ураження, зокрема, ішемічного. Одним з перспективних підходів для індукції прекондиціювання є попередньо розроблене гіпоксичне прекондиціювання (ГП) шляхом гіпоксичного впливу на цілісний організм. Це дослідження може окреслювати значну перспективу щодо встановлення нових аспектів метаболічної кардіопротекції для її практичного застосування. Слід зазначити, що встановлення мітохондріальних механізмів пошкодження і захисту міокарду в умовах ІР і ГП має значну актуальність і потребує дослідження, що обумовило мету і завдання цієї роботи.

Враховуючи все вищезазначене, вважаю, що дисертаційна робота Козловської М.Г. є надзвичайно актуальною.

Наукова новизна отриманих результатів, теоретичне та практичне значення дослідження.

Дисертантом вперше охарактеризовано кардіпротекторні прояви активації мітохондріальних механізмів в інсулінорезистентному міокарді, а саме, постішемичне покращення скоротливої функції серця, обмеження проявів окисного стресу, пошкодження мітохондрій та проявів їх дисфункції.

Вперше встановлено, що викликаний інсулінорезистентністю розлад механізмів енергетичного метаболізму призводив до зростання чутливості мітохондрій до впливу гіпоксичного прекондиціонування, проявів мітохондріальної дисфункції і зниження внеску окисного фосфорилування у синтезі аденозинтрифосфату. В цих умовах гіпоксичне прекондиціонування залучало у міокарді додаткові протективні механізми, зокрема, мітохондріальні.

Вперше встановлено, що активація опосередкованих PGC-1 α компенсаторних механізмів, а саме, стимуляції мітохондріального біогенезу, переходу мітохондрій на вживання інших енергетичних субстратів, обмеження окисного стресу, забезпечувалася при інсулінорезистентності та впливі гіпоксії зростанням експресії цього білка у міокарді, яка переважала у правому шлуночку серця, а також збільшенням вмісту активатора PGC-1 α ліпопротеїнів високої щільності у периферичній крові. Встановлено нові відомості про механізми розвитку прекондиціонування міокарда в умовах інсулінорезистентності, а саме, залучення PGC-1 α -залежних мітохондріальних механізмів до структурної протекції міокарду та втрату функціональної протекції за рахунок обмеження енергетичного метаболізму мітохондрій.

Встановлено 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.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи.

Автором детально проаналізовано сучасний стан проблеми та критично оцінено наявні в науковій літературі дані щодо тематики дослідження. Підтвердженням достовірності отриманих у дисертаційній роботі наукових результатів слугує їх базування на достатньому обсязі експериментальних даних та інформації, отриманої від детального їх аналізу, з використанням об'єктивних та відповідних методологій дослідження, адекватних до об'єкта, предмета, мети і завдань дослідження. Отримані результати є логічно пов'язаними та достатніми для сформованих висновків.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової тематики 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 «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» (2020-2023 рр., номер держреєстрації 0119U103909), 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).

Оцінка змісту дисертації, її завершеність, та дотримання принципів академічної доброчесності.

За своїм змістом дисертаційна робота Козловської М.Г. повністю відповідає спеціальності 222 «Медицина» та напрямкам досліджень у відповідності до освітньої програми «Медицина». Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у наукову галузь 22 «Охорона здоров'я». Проаналізувавши звіт подібності за результатами перевірки даної дисертаційної роботи на текстові співпадіння мною не виявлено порушень академічної доброчесності.

Викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях.

Результати дисертаційного дослідження широко представлені у публікаціях та тезах доповідей. Опубліковано 5 статей у фахових наукових журналах, затверджених ВАК України, та у виданнях країн Євросоюзу, у тому числі 4 статті у наукових виданнях, що індексуються наукометричними базами Scopus та Web of Science. Результати були також апробовані та представлені на 16 наукових форумах, вітчизняних, міжнародних та з міжнародною участю.

Запитання та зауваження.

1. У тексті зустрічаються у невеликій кількості орфографічні, пунктуаційні та технічні помилки та не досить точно використовуються деякі наукові терміни.
2. Дуже широко описано огляд літератури, дещо забагато приділено уваги білку PGC-1 α , бажано було б в огляді літератури зробити акцент на інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціюванні.
3. Чому взято саме таку дозу ВЖД і чому такий термін споживання?
4. Чи є довготривалим ефект такої дієти (ВЖД). Як ви вважаєте після припинення вживання жирів скільки ще буде зберігатися ефект?

5. Чому активність СОД знижується при дієті та гіпоксичному прекодиціюванні, адже це був довготривалий вплив дієти?
6. Чому вміст білка PGC-1 α є більшим у ПШ ніж у ЛШ? Чому при ГП саме у ПШ вміст цього білка зростає ще більше, які додаткові механізми кардіопротекції ви передбачаєте (про це згадується в підрозділі 3.1.5.)?
7. Ви пишете про те що у міокарді інсулінорезистентних тварин розвивалася ендотеліальна та сарколемальна дисфункція та при ГП інсулінорезистентних тварин вже відзначалася відсутність мітохондріальної та ендотеліальної дисфункції, поясніть цей протекторний ефект.
8. Чи вважаєте ви корисним для людей вживання таких жирів довготривало? Чи будуть побічні ефекти від застосування такої дієти: ожиріння, підвищення тиску, нервові розлади?
9. Дайте практичну рекомендацію з огляду на отримані результати, що ж все-таки корисно для людей.

Зазначені зауваження не знижують якість роботи, не впливають на загальну високу оцінку роботи і не знижують її значення.

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Козловської М.Г. «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, обсягом виконаних досліджень, 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 (зі змінами внесеними згідно з постановою КабМіну №341 від 21.03.2022, від 19.05.2023 № 502 та від 03.05.2024), вимогам до опублікування результатів дисертації, а її авторка, Козловська М.Г., заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

Провідний науковий співробітник
відділу загальної та молекулярної патофізіології,
Вчений секретар
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

к.б.н., ст.н.с.



ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАН УКРАЇНИ
Ангела ШИШ
Ангела ШИШ

Ангела ШИШ