

ВІДГУК ОФІЦІЙНОЇ ОПОНЕНТКИ

докторки медичних наук, професорки, завідувача кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Денефіль Ольги Володимирівни

на дисертаційну роботу здобувачки

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 обраної теми

У наш час особливе місце займає епідемія метаболічних порушень, що призводить до катастрофічного зниження якості життя працездатного населення, а коморбідний перебіг серцево-судинних захворювань і метаболічних розладів, зокрема, цукрового діабету, та механізми обтяження патологічного процесу в цих умовах є актуальним напрямом досліджень у галузі медицини. Відомо, що приблизно 1,70 мільйона смертей у 2021 році були пов'язані з прямими наслідками діабету, причому серцево-судинні захворювання спричинили приблизно 65% смертей у хворих на цукровий діабет через розвиток кардіоміопатії та серцевої недостатності, що обумовлює необхідність дослідження патогенетичних механізмів цих взаємопов'язаних патологічних процесів. 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 альфа рецептора, активованого проліфератором пероксисом-гамма (PGC-1 α). Дисрегуляція шляху PGC-1 α істотно порушує гомеостаз серцевого метаболізму. Наявні відомості про дисфункцію мітохондрій при метаболічному синдромі та серцево-судинних захворюваннях, зокрема, діабетичній кардіоміопатії, вказують на необхідність вивчення ролі PGC-1 α у розвитку патології міокарда при інсулінорезистентності, як початковому етапі розвитку метаболічних захворювань, та його можливої участі у кардіопротективних механізмах.

Тому дисертаційна робота Козловської М.Г., метою якої було встановлення мітохондріальних механізмів кардіопротекції у щурів при інсулінорезистентності та впливі гіпоксичного прекондиціювання, є актуальним, своєчасним та доцільним напрямком дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів, їх теоретичне та практичне значення

Автором дисертаційного дослідження було отримано цілий ряд нових або поглиблених уточнених даних щодо мітохондріальних механізмів кардіопротекції у щурів при інсулінорезистентності і впливі гіпоксичного прекоондиціювання.

Уперше 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.

Уперше встановлено, що активація PGC-1 α – опосередкованих 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.

Одержані нові дані мають як практичне, так і теоретичне значення в клінічній медицині, зокрема кардіології та кардіохірургії, а також у наукових та освітніх закладах медичного профілю. Практична цінність наукової роботи полягає у встановленні механізмів обтяження патологічного процесу при коморбідному перебігу серцево-судинних та метаболічних захворювань, що надає підстави для розробки патогенетичних методів лікування.

Обґрунтованість та достовірність отриманих наукових результатів

Наведені в дисертації роботі Козловської М.Г. наукові положення, висновки та практичні рекомендації є достовірними та обґрунтованими. Вони забезпечені достатньою кількістю (n=72) експериментальних тварин – дорослих щурів-самців лінії Вістар, базуються на адекватному методологічному підході з використанням сучасних інформативних лабораторних та інструментальних методів дослідження (тест толерантності до інсуліну, визначення функціональної активності мітохондрій, показників ліпідограми, окисного стресу, розміру інфаркту міокарда, рівня експресії білків, електронномікроскопічні та морфометричні дослідження).

Усі експериментальні дослідження здійснювалися з дотриманням етичних та законодавчих вимог при виконанні наукових робіт з використанням експериментальних тварин, що підтверджено висновком комісії з питань біоетики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця.

Висновки відображають результати власних досліджень, зумовлюють наукову новизну, теоретичну і практичну значимість дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в межах 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 рр., номер держреєстрації 0116U004474), «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» (2020-2023 рр., номер держреєстрації 0119U103909) та проєкту програми «Науково-дослідні роботи молодих учених НАН України 2023-2024 рр.» на тему «Молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності та перебудови енергетичного обміну при метаболічному синдромі», співвиконавцем яких була здобувачка, а останнього проєкту – керівником.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації

Робота викладена на 137 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 108 стор.) та складається з анотації, списку наукових праць по темі дослідження, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел із 136 найменувань, із яких більшість латиницею, додатків.

У **вступі** автор подає актуальність, зв'язок дисертації з науковими програмами, мету, завдання, наукову новизну, апробацію, публікації, а також обсяг і структуру дисертаційної роботи.

Огляд літератури складається з чотирьох підрозділів, у яких подано епідеміологію кардіометаболічних захворювань (1.1), роль мітохондрій в енергетичному метаболізмі міокарда (1.2), роль мітохондріальної дисфункції у розвитку патології серця при метаболічних розладах (1.3), роль коактиватора-1 альфа рецептора, активованого проліфератором пероксисом-гамма (PGC-1 α) у мітохондріальних механізмах кардіопротекції (1.4).

У розділі 2 «**Матеріали та методи дослідження**» описані методики моделювання у експериментальних тварин інсулінорезистентності, гіпоксичного прекондиціювання, ішемії-реперфузії ізольованого серця за Лангендорфом і використані фізіологічні, біохімічні, молекулярно-біологічні, морфологічні, ультраструктурні та морфометричні методи дослідження, статистичний аналіз отриманих даних.

Розділ 3 «**Результати власних досліджень**» складається з 2-ох підрозділів. У першому з них наведені дослідження мітохондріальних механізмів кардіопротекції при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціюванні (3.1), а в другому - дослідження кардіопротективних ефектів при ішемії-реперфузії ізольованого серця та їх мітохондріальних механізмів (3.2). Розділ проілюстровано рисунками.

У першому підрозділі описано дослідження метаболічних проявів моделювання інсулінорезистентності у щурів, морфометричні зміни серця у щурів при розвитку інсулінорезистентності, зміни функції мітохондрій при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціюванні, вплив інсулінорезистентності та гіпоксичного прекодиціювання на розвиток окисного стресу у міокарді, вплив інсулінорезистентності та гіпоксичного прекодиціювання на рівень експресії білка PGC-1 α у міокарді, зміни ультраструктури міокарда і мітохондріального апарату кардіоміоцитів при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціюванні.

У другому підрозділі описано дослідження кардіопротективних ефектів при ішемії-реперфузії ізольованого серця та їх мітохондріальних механізмів, функціональної кардіопротекції при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціюванні, враховано розмір інфаркту при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціюванні, розглянуто прояви окисного стресу при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціюванні, зміни рівня експресії білка PGC-1 α при ішемічно-реперфузійному пошкодженні за умов інсулінорезистентності та гіпоксичного прекодиціювання, ультраструктурні прояви кардіопротекції при ішемії-реперфузії та її мітохондріальні механізми.

У розділі «**Аналіз та узагальнення**» дисертантка логічно пояснює виявлені факти і положення, порівнює власні отримані результати з даними літератури, підводить підсумок дослідження. Завершує розділ схема участі PGC-1 α -залежних мітохондріальних механізмів у міокарді у розвитку кардіопротекції при впливі інсулінорезистентності та гіпоксичного прекодиціювання, яка впливає з результатів власних досліджень.

Робота завершується **7 висновками**, які відображають результати досліджень, є логічними і чіткими, відповідають поставленим завданням.

Повнота оприлюднення публікації результатів дисертації

За темою дисертації опубліковано 21 працю, з яких 4 статті у наукометричних базах Scopus та Web of Science у фахових наукових виданнях України, та 16 тез доповідей у матеріалах конференцій та конгресів в Україні, Німеччині та Угорщині.

Особистий внесок здобувача

Спільно з науковим керівником визначені ключові напрямки, мета і завдання дослідження, дизайн, обрані методи дослідження, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Здобувачка самостійно проаналізувала сучасну наукову літературу, приймала участь у проведенні усіх досліджень, здійснювала первинну обробку результатів досліджень, сформувала електронну базу даних, статистично опрацювала результати. Разом із співавторами написала та оформила наукові публікації. Запозичень ідей співавторів не було.

Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

У ході проведення досліджень та при перевірці матеріалів дисертації Козловської М.Г. уповноваженим органом Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України не було виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним на 98% та не містить порушень академічної доброчесності, про що видана довідка встановленого зразка.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація відповідає паспорту спеціальності «Медицина» і профілю одноразової спеціалізованої вченої ради.

Зауваження та питання

Дисертаційна робота Козловської М.Г. за змістом та оформленням відповідає існуючим вимогам. Однак у тексті дисертації в невеликій кількості присутні помилки друку, доцільно було б, для кращого сприйняття тестового матеріалу, збільшити кількість таблиць, перелік літературних джерел також має незначні недоліки оформлення.

Проте наведені зауваження не стосуються суті та методології роботи та не зменшують її наукового і практичного значення.

У плані наукової дискусії виникли наступні запитання.

1. Який відсоток відтворення інсулінорезистентності у тварин Ви отримали в експерименті через 2 тижні? Який механізм такого швидкого розвитку інсулінорезистентності?

Які, на Вашу думку, механізми часткового протекторного впливу гіпоксичного прекондиціонування у тварин з інсулінорезистентністю у відповідь

на ішемічно-реперфузійне пошкодження серця на метаболічному рівні? І чим зумовлені функціональні розлади, морфологічні та ультраструктурні зміни за даних експериментальних умов?

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Козловської М.Г. «Мітохондріальні механізми кардіопротекції при інсулінорезистентності та гіпоксичному прекодиціонуванні», подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною науковою працею, що вирішує актуальну задачу встановлення мітохондріальних механізмів кардіопротекції у щурів при інсулінорезистентності і впливі гіпоксичного прекодиціонування.

За актуальністю, методичним рівнем виконання, новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в публікаціях дисертаційна робота відповідає вимогам Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії», а її автор – Козловська Марія Геннадіївна – заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційна опонентка:

завідувачка кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Гобрачевського
Міністерства охорони здоров'я України,
докторка медичних наук, професорка



Ольга ДЕНЕФІЛЬ



Особистий підпис

Денефіль О.В.
завіряю
заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

