

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Асанова Ервіна Османовича на дисертаційну роботу Путій Юлії Володимирівни «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона», подану до разової спеціалізованої вченої ради Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія, за спеціальністю 091 Біологія та біохімія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Нейродегенеративна патологія, зокрема хвороба Паркінсона характеризується повільним та тривалим розвитком. Наслідком цієї патології є втрата працездатності та смерть протягом 10-25 років від початкових симптомів. Перші симптоми захворювання з'являються, як правило, в 55-60 років, але хвороба може розвинутиися і у віці до 40 років (хвороба Паркінсона з раннім початком) або й до 20 років (ювенільна форма захворювання). За даними літератури, частота виявлення хвороби Паркінсона коливається від 60 до 140 осіб на 100 тисяч населення, і кількість хворих значно збільшується, особливо серед представників старшої вікової групи. Так, у віковій групі старше 60 років розповсюдженість становить 1 %, а старше 85 років 2,6-4 %. В Україні, за даними МОЗ, на даний час зареєстровано понад 23000 людей з хворобою Паркінсона, або 61,4 на 100000 населення. Тобто це вже не тільки медична, а й соціальна проблема.

Причини, які викликають хворобу Паркінсона, дотепер достеменно невідомі. Визначити, яким конкретно чином різні патогенетичні події викликають хворобу Паркінсона поки що не вдалося. Тому зрозумілим та актуальним є необхідність проведення досліджень щодо причин виникнення та механізмів розвитку хвороби Паркінсона.

Слід підкреслити, що різноманіття механізмів та їх універсальність для різних нейродегенеративних захворювань, в тому числі і хвороби Паркінсона, становить значний науково-практичний інтерес для формування стратегії діагностики та лікування хвороби Паркінсона, як і інших захворювань, пов'язаних з дегенерацією нейронів центральної нервової системи. Поглиблене вивчення цього питання в дисертаційній роботі Путій Ю.В. вносить нове розуміння патогенетичних механізмів та підходів до корекції порушень при хворобі Паркінсона.

Таким чином, обрана тема роботи та напрямок її вирішення можуть вважатись актуальними та своєчасними.

Наукова новизна отриманих результатів, теоретичне та практичне значення дослідження

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що в дисертаційній роботі вперше вивчені та комплексно охарактеризовані органоспецифічні зміни ультраструктури тканин мозку - довгастого мозку та стріатуму, і вісцеральних органів – серця та легень при моделюванні паркінсоноподібного стану. Доведено, що при експериментальному паркінсонізмі відбуваються процеси демієлінізації в тканинах мозку. Вперше показано, що мітохондріальна дисфункція та пошкодження мієліну пов'язані з модуляцією активності мітохондріальних АТФ-залежних K^+ каналів. Вперше описано та кількісно проаналізовано експресію мРНК генів DJ1 та PINK1 в тканинах довгастого мозку, стріатуму, серця та легень при паркінсонізмі і виявлена їх різноспрямованість та органоспецифічність. Проведений та уточнений морфометричний стан клітин крові у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Результати дисертаційної роботи представляють цінність у практичному аспекті. Розроблено рекомендації щодо курсового застосування мельдонію дигидрату та гамма-бутиробетаїн дигидрата (препарат Капікор, АТ «Олайнфарм», Латвія) при хворобі Паркінсона. Показано його сприятливий

вплив на морфофункціональний стан органів та попередження виникнення супутніх захворювань організму при хвороби Паркінсона. Показано, що за допомогою препарату Капікор можна суттєво зменшити мітохондріальну та ендотеліальну дисфункцію, поліпшити процеси окисного фосфорилування через переважну активацію НАД-залежних субстратів. Вперше доведена можливість змін рівня експресії досліджуваних генів за допомогою застосування антиоксиданту широкого спектра дії.

Дані дисертаційної роботи можуть бути використані для попередження ускладнень при хворобі Паркінсона та паркінсоноподібних станах. З'ясування ролі мітохондріальних АТФ-залежних K^+ каналів в розвитку нейродегенерації буде сприяти у пошуку нових ефективних шляхів лікування подібної патології.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи

Дисертація Путій Ю.В. є закінченим науковим дослідженням. Усі обстеження та експериментальні дослідження проводилися з дотриманням положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), загальних етичних принципів наукових досліджень, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 року), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р), положень Конвенції з біоетики Ради Європи (1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої Медичної Асоціації (1996 року) та інших міжнародних угод та національного законодавства у цій галузі.

Достовірність та обґрунтованість отриманих в дисертації результатів забезпечено доцільними методологічними та методичними підходами, репрезентативним обсягом обстеження, сучасними статистичними методами. Об'єкт і предмет дослідження відповідають меті та завданням роботи. Етапи дослідження виконані згідно з загальною ідеєю роботи, є логічними і послідовними. Назва дисертації відповідає її змісту.

Сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Роботу виконано 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 рр., № держреєстрації 0116U004474). Дослідження зміни експресії генів, залучених до формування експериментального паркінсонізму, виконувалися спільно з лабораторією генетики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» у відповідності з «Угодою про сумісні наукові дослідження».

Опрацьованість літературних джерел

В представлений роботі авторкою наведений аналіз сучасних наукових знань з теми дисертації. Критично опрацьовано 269 джерел наукової літератури з обраної тематики за останні роки, зроблені висновки та сконцентровано увагу на нез'ясованих питаннях, вивченню ряду з яких дисертантка приділила увагу в своєму дослідженні.

Відповідність встановленим вимогам щодо оформлення (структура та зміст дисертації, її завершеність)

Дисертаційної роботи побудована традиційно, має логічну завершеність, матеріал викладено державною мовою, науковим стилем. Дисертаційна робота викладена на 181 сторінці та складається з анотацій, переліку умовних позначень, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 269 найменувань. Робота містить 13 таблиць, 37 рисунків.

У **вступі** дисертантка обґрунтовує актуальність теми дослідження, показує її зв'язок із державними науковими програмами, формулює мету та завдання роботи, визначає об'єкт та предмет, розкриває наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, наводить відомості щодо апробації результатів та публікацій, структури роботи.

У **аналітичному огляді літератури** дисертантка проводить комплексний аналіз наявних літературних джерел, присвячених проблематиці виникнення, формування та розвитку хвороби Паркінсона, методів її лікування. Авторка докладно розглядає механізми, що приймають участь у розвитку хвороби Паркінсона, окреслює ланки, на які необхідно впливати для корекції патологічних змін при захворюванні та попередженні супутньої патології, яка часто призводить до фатального результату. Проведений аналітичний огляд дозволив авторці зробити висновок про актуальність і своєчасність обраного напряму досліджень, виявити ступінь вивченості досліджуваної проблеми.

Другий розділ містить відомості щодо методів та організації дослідження. В ньому відповідно до мети та завдань дослідження обґрунтовано використання методичних підходів дослідження, описано організацію дослідження, експериментальних тварин та контингент обстежених осіб. Вирішення поставлених завдань дослідження здійснювали за допомогою застосування комплексу аналітичних, морфологічних, фізіологічних і статистичних методів. Застосовані методи дослідження є загальноновизнаними та репрезентативними, що дозволило дисертантці виконати поставлені завдання і досягнути мети дослідження. Методики, застосовані для статистичної обробки, є адекватними та дозволяють отримати вірогідні результати.

У **третьому розділі** «Результати досліджень», що складається з 6 підрозділів, представлено результати та проведено аналіз отриманих даних. Розділ присвячений оцінці однократного та тривалого застосування ротенону для моделювання експериментального паркінсонізму. Докладно обговорено та проаналізовано роль мітохондріального АТФ-залежного K⁺ каналу, ультраструктури мітохондрій, експресії генів-кандидатів (DJ1, PINK1),

особливостей ультраструктури тромбоцитів. Представлені результати застосування препарату Капікор при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона.

В четвертому розділі «Обговорення результатів дослідження» дисертанткою узагальнено результати дисертаційного дослідження, окреслено їх значущість, висвітлено та обговорено дискусійні питання. Докладно проаналізовано роль мітохондріальної дисфункції, пошкодження мієліну, зміни експресії генів, виявлено органоспецифічні зміни досліджуваних показників. Авторкою проведено співставлення отриманих власних даних з результатами спеціальної наукової літератури. Представлений науковий порівняльний аналіз отриманих результатів та основних підсумків дослідження проведений з використанням достатнього обсягу сучасних першоджерел.

Висновки, зроблені у роботі є логічними і послідовними, відображають реалізацію поставлених завдань, містять найбільш важливі наукові і практичні результати, одержані в дисертації, та необхідний цифровий матеріал.

За структурою та змістом дисертаційне дослідження має логічне викладення матеріалу, послідовну побудову, що дозволяє отримати уявлення про досягнення мети та завдань роботи. Отже, дисертаційна робота Путій Ю.В. відповідає основним вимогам МОН України щодо оформлення дисертацій і включає всі необхідні розділи та елементи, які роблять її повноцінною науковою працею.

Викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях

Основні результати дисертаційної роботи Путій Ю.В. досить повно викладені в достатній кількості наукових публікацій. За результатами роботи опубліковано 9 статей у наукових виданнях з переліку наукових фахових видань України та у виданнях країн Євросоюзу, зокрема три статті у наукових виданнях, віднесених до третього-четвертого квартилю відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank, та вісім тез доповідей на конференціях.

Запитання та зауваження до дисертації

Суттєвих зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи в цілому немає. Позитивно оцінюючи дисертацію Путій Ю.В., можна зазначити деякі зауваження, побажання і дискусійні питання:

1. Авторкою деколи використовуються різні назви одного і того ж процесу, наприклад, такі як паркінсоноподібний стан або експериментальний паркінсонізм.

2. Анотація займає завеликий об'єм. Бажано було б її зробити більш стислою.

3. По тексту дисертації присутні технічні та граматичні помилки.

При ознайомленні з роботою виникли наступні запитання:

1. Яка область головного мозку переважно вражається при паркінсонізмі?

2. Встановлена відмінність мітохондріальної відповіді у різних тканинах на різних етапах експерименту. Де межа між компенсаторними проявами та характеристикою патологічного стану?

3. Чому виникає така різниця в експресії генів, наприклад, Пінк1 у мозку та вісцеральних органах?

4. Чи є характерною демієлінізація для хвороби Паркінсона?

Визначені зауваження та запитання не знижують наукової цінності роботи, її теоретичної та практичної цінності та новизни отриманих результатів.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Відповідно до результатів перевірки на академічний плагіат рукопису дисертації вона допускається до захисту. Аналіз дисертаційної роботи та наукових публікацій Путій Юлії Володимирівни не виявив ознак академічної плагіату, фальсифікації, фабрикації. Всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

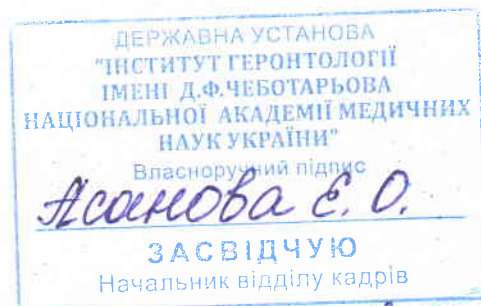
Загальний висновок

Дисертаційна робота Путій Ю.В. на тему «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона» є завершеною науковою працею, в якій отримані нові, науково обґрунтовані дані про особливості формування експериментального паркінсонізму та хвороби Паркінсона, роль у цьому процесі мітохондріальної дисфункції, експресії генів-кандидатів та розвитку супутніх серцево-судинних і респіраторних ускладнень, а також нового підходу до корекції виявлених порушень

Основні результати дисертаційної роботи повністю висвітлені в наукових працях, опублікованих у фахових виданнях. За актуальністю, обсягом дослідження, рівнем методичного забезпечення до розв'язання поставлених завдань, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю 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 наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» (із змінами, внесеними згідно з Наказом МОН України № 759 від 31.05.2019 р.), а її авторка Путій Юлія Володимирівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія».

Офіційний опонент:

головний науковий співробітник
відділу клінічної фізіології та патології
внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології
ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
доктор медичних наук, професор



О. С. Тварасенко
Ервін АСАНОВ

Асанова Є. О.