

РІШЕННЯ

спеціалізованої вченої ради

про присудження ступеня доктора філософії

Разова спеціалізована вчена рада Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ (ID 5867) прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я на підставі прилюдного захисту дисертації **«Механізми розвитку та попередження доксорубіциніндукованого пошкодження серця»** за спеціальністю 222 Медицина «09» липня 2024 року.

Денисова Майя Володимирівна, 1981 року народження.

У 2019 р. вступила до аспірантури Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України на заочну форму навчання за освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Дисертацію виконано у відділі фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у період з 2019 по 2024 рр.

Науковий керівник – член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор, завідувач відділом фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця *Сагач Вадим Федорович*.

Здобувач має 12 наукових публікацій. Серед них опубліковано 9 тез доповідей на закордонних та вітчизняних конференціях із міжнародною участю та 3 статті у журналах, які належать до науково-метричної бази Scopus.

Основні результати опубліковані у фахових виданнях:

1. **М.В. Денисова**, Н.А. Струтинська, Л.А. Мись, Ю.П. Коркач, К.В. Розова, В.Ф. Сагач. Розвиток мітохондріальної дисфункції при гострій кардіотоксичній дії доксорубіцину у дорослих щурів. *Фізіол журн.* 2023; 69(6):3-14. (особистий внесок здобувача: інформаційний пошук, експериментальні дослідження, опис та статистичне опрацювання

результатів, графічна підготовка результатів та написання статті)

DOI: <https://doi.org/10.15407/fz69.06.003>

2. **М.В. Денисова**, Н.А. Струтинська, Л.А. Мись, Ю.П. Коркач, О.М. Магомедов, Р.Б. Струтинський, В.Ф. Сагач. Ранні маркери гострої доxorубіциніндукованої кардіотоксичності та деякі механізми її розвитку. Фізіол журн. 2024; 70(1): 3-13. *(особистий внесок здобувача: інформаційний пошук, експериментальні дослідження, опис та статистичне опрацювання результатів, графічна підготовка результатів та написання статті)*

DOI: <https://doi.org/10.15407/fz70.01.003>

3. **M.V. Denysova**, N.A. Strutynska, L.A. Mys, Y.P. Korkach, V.F. Sagach, R.B. Strutynskyi. Activation of ATP-sensitive potassium channels prevents doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction in the heart and impaired vascular responses in rats. Fiziol Zh. 2024; 70(2): 3-11. *(особистий внесок здобувача: інформаційний пошук, експериментальні дослідження, опис та статистичне опрацювання результатів, графічна підготовка результатів та написання статті)*

DOI: <https://doi.org/10.15407/fz70.02.003>

У дискусії взяли участь члени разової спеціалізованої вченої ради та присутні на засіданні:

Соловійов Анатолій Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу фармакології клітинних сигнальних систем та експериментальної терапії Державної Установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

Оцінка позитивна із запитаннями.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. Доксорубіцин дійсно індукує фероптоз. Чи можна запобігти фероптозу більш простими і дешевими методами? Наприклад, за допомогою

хелаторів заліза. Аналогічно, доксорубіцин призводить до дефіциту АТФ? Чи можливо як вплинути на цей процес якимись фармакологічними інтервенціями, відмінними від використовуваних Вами?

2. Щодо флокаліну *per se*. Чому він був обраний як протектор? Механізми виборчого впливу флокаліну на мітохондріальні АТФ-чутливі канали остаточно не доведені. Єдині 2 фундаментальні роботи були виконані в лабораторії Ярослава Шуби (2011 р.), але вони були виконані на глібенкламідчутливих серцевих сарколемальних КАТР-каналах, експресованих в НЕК 293? Чому ви обрали не діазоксид, молекулярні механізми дії (ММоА) якого вивчені набагато краще? Діазоксид прямо націлений на мітохондріальні, але не на сарколемальні КАТР-канали.
3. Чи враховували Ви, що пінацидил був заборонений FDA (США) для використання в США? Причина – збільшення смертності у хворих з гіпертонічною хворобою.
4. Як пінацидил, так і флокалін є активаторами АТФ-залежних калієвих каналів. Отже, при дії на бета-клітини підшлункової залози, вони повинні гальмувати звільнення інсуліну. Чи може це якось вплинути на рівень глюкози крові у ваших дослідках?
5. Чи скасовувалися позитивні ефекти флокаліну при дії блокаторів АТФ-чутливих каналів, наприклад, глібенкламїду? Чи посилювали вищезгадані сполуки ефекти доксорубіцину?
6. Єдина реальна перевага флокаліну перед пінацицилом – це зниження його токсичності. При цьому токсичність доксорубіцину не змінюється. Флокалін може лише мінімізувати шкідливі наслідки дії доксорубіцину. Чи не логічніше було б знизити токсичність самого доксорубіцину, уклавши його в ліпосоми або посадивши на тверді ліпідні наночастки?
7. Наступне питання пов'язане зі збільшенням амплітуди ацетилхолінового розслаблення під дією флокаліну. Чи є цей ефект дійсно ендотелійзалежним або він пов'язаний з прямою дією флокаліну на гладкі

м'язи? Чому не було контролю за препаратами судин позбавленими ендотелію механічно чи ензиматично?

Талаєва Тетяна Володимирівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу клінічної фізіології та генетики Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України».

Оцінка позитивна із зауваженням та запитаннями.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. Автор зазначає, що доза доксорубіцину, яку вводили щурам, відповідає дозі препарату у людини в межах 240-360 мг/м². За даними літератури при застосуванні такої курсової дози прояви кардіотоксичності виявлені у 1-5% випадків хворих. Частота розвитку клінічно значущої дилатаційної кардіоміопатії при сумарній дозі доксорубіцину менше 550 мг/м² становить 0,27-4%, при дозі більше 550 мг/м² – тільки 30%. Чому у всіх піддослідних тварин були ознаки кардіотоксичності? Якщо у щурів відмічається підвищена чутливість до доксорубіцину, то чи можна результати роботи щодо попередження доксорубіциніндукованої кардіотоксичності, отримані в експерименті, застосовувати у людини?
2. Якщо розвиток оксидантного стресу є патогенетичним механізмом розвитку доксорубіцинового ураження міокарду, чому в такому випадку застосування антиоксидантів не попереджає розвиток кардіоміопатії?
3. Наскільки специфічними показниками ураження кардіоміоцитів є підвищення вмісту у крові АЛТ та АСТ? АЛТ та АСТ можуть бути виявлені у нирках, міокарді, скелетних м'язах, головному мозку, підшлунковій залозі, селезінці та легнях, хоча найбільша тканинна концентрація активності даних ферментів спостерігається у печінці. Для підтвердження міокардіального походження збільшення вмісту АЛТ та АСТ необхідно було застосовувати коефіцієнт Рітіса.

4. Чи зможуть активатори КАТФ-каналів повністю попередити доксорубіцинове ураження міокарду?

Зауваження до автора дисертаційної роботи:

Автор розглядає підвищення вмісту глюкози крові при дії доксорубіцину тільки як результат зменшення її поглинання кардіоміоцитами та вихід її з клітин у кров. В той же час це результат системної дії доксорубіцину, в результаті чого активується розвиток оксидантного стресу і системного запалення, що призводить до розвитку системної інсулінорезистентності та до пригнічення поглинання клітинами глюкози внаслідок порушення фосфорилування IRS та пригнічення транслокації на поверхню клітин GLUT-4.

Акопова Ольга Валеріївна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник лабораторії біології стовбурових клітин Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Оцінка позитивна із зауваженнями та запитаннями.

Питання та зауваження до автора дисертаційної роботи:

1. Наслідки прямих механізмів дії флокаліну обумовлені дією на сарколемальний КАТР канал чи на мітохондріальний? Для цього бажано було б залучати селективні інгібітори КАТР каналів. Дія флокаліну не порівнюється з дією відомих фармакологічних активаторів КАТР каналів (пінациділ).
2. Не виявлено вплив доксорубіцину та флокаліну на eNOS та iNOS міокарда і судин, а роль mtNOS в регуляції функцій серця є скоріш гіпотетичною. Такі показники, як АФК, H₂S, ПОЛ визначались лише в мітохондріях, хоча доцільніше було б виявити зміни цих показників також в тканині серця (або провести паралельне дослідження на серці і мітохондріях).

3. Визначення чутливості mPTP до Ca^{2+} має ряд недоліків, зокрема: порівняння має бути проведене за умов однакового входу Ca^{2+} , проте активація КАТР каналу призводить до зменшення входу Ca^{2+} в матрикс. Тому доцільніше говорити не про зниження чутливості пори за дії флокаліну, а про збільшення порогових концентрацій Ca^{2+} для відкриття пори за дії активатора КАТР каналів.
4. Незначні зауваження: 1) відсутня структурна формула флокаліну; 2) відсутні посилання на міжнародно визнаних вчених, які внесли найбільший вклад у розуміння властивостей і функцій mКАТР каналу та механізмів кардіопротекторної дії його активаторів (K.D. Garlid, A. Szewczyk).
5. Чи застосовується препарат флокалін у медичній практиці?

Гошовська Юлія Володимирівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Оцінка позитивна із зауваженнями і запитаннями.

Питання та зауваження до автора дисертаційної роботи

1. Варто замінити деякі невдалі вирази на більш точні та коректні, зокрема «доксорубіцинмодифіковані щури» на «щури після введення доксорубіцину», «колапс мембранного потенціалу» на «дисипацію протонного градієнта».
2. Необхідно уніфікувати терміни зокрема K_{ATP} -канали чи ATP -чутливі калієві канали.
3. В описі морфологічних досліджень зустрічається вираз «динаміка мітохондрій». Що він означає?
4. У розділі Узагальнення автор часто дублює числові результати, що є не дуже коректним для розділу узагальнення. Натомість варто більш

ретельно проаналізувати результати, отримані з кожного блоку досліджень, що допоможе краще зрозуміти дію препарату.

5. Яка кількість тварин була у дослідженні? Таблиці і рисунки треба доповнити п тварин, що ввійшли в дослідження.
6. Який статистичний тест використовували, якщо розподіл даних не був нормальний?
7. Чи буде зберігатися протираковий ефект, якщо доксорубіцин використовувати разом з флокаліном?

Портниченко Алла Георгіївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Оцінка роботи позитивна без зауважень із запитанням.

1. Подовження інтервалу RR при впливі доксорубіцину – це наслідок порушення ритмогенезу чи більшою мірою порушення скоротливої функції кардіоміоцитів з урахуванням того, що страждають мітохондрії?

Результати відкритого голосування:

«За» - 5

«Проти» - 0

«Утрималось» - 0

**СПЕЦІАЛІЗОВАНА ВЧЕНА РАДА
ІНСТИТУТУ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ.О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ**

УХВАЛИЛА:

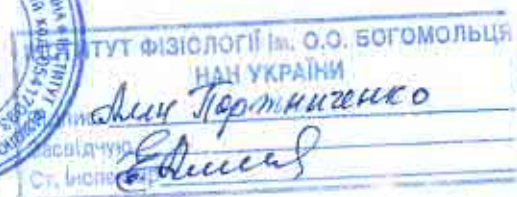
1. Дисертація **Денисової Майї Володимирівни** на тему «**Механізми розвитку та попередження доксорубіциніндукованого пошкодження серця**», що подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є завершеним самостійним

науковим дослідженням і відповідає вимогам «Порядку 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 р. № 261; «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.

2. Присудити **Денисовій Майї Володимирівні** ступінь доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.
3. Рішення разової спеціалізованої вченої ради затвердити і передати до Наукової частини Інституту.
4. Науковій частині Інституту підготувати Наказ про видачу **Денисовій Майї Володимирівні** диплома доктора філософії та додатка до нього європейського зразка.

На підставі результатів відкритого голосування та прийнятого рішення спеціалізована вчена рада Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України присуджує Денисовій Майї Володимирівні науковий ступінь доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 – Медицина.

Голова разової спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник,
завідувачка відділу гіпоксії
Інституту фізіології ім.
О.О. Богомольця НАН України.



Алла ПОРТНИЧЕНКО