

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Портніченко Володимира Ілліча «Механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

1. Актуальність вибраної теми дисертації. Гіпоксія, як типовий патологічний процес, викликаний нестачею кисню, є одним з найбільш поширених явищ у житті. Ще у ембріогенезі органогенез йде на тлі обмеження доступу кисню, що дотепер відтворюється при культивуванні клітин *in vitro*, процес народження йде на тлі гострої аноксії, а соматично здорова людина також стикається з дією гіпоксії, як і хворі пацієнти на серцево-судинну та легеневу патологію. Тому питання щодо перебігу метаболічних процесів у організмі на тлі гіпоксії та механізми їх прогнозування є актуальними для сучасної медичної науки. Але, незважаючи на велику кількість досліджень з з'ясування механізмів дії гіпоксії, досить немає чіткого розуміння механізмів виникнення і особливості прояву гіпометаболічного стану при гіпоксії різного генезу та тривалості. Існують обмежені уявлення щодо тривалості гіпометаболічного стану, його наслідків та механізмів виходу з нього при дії різних гіпоксичних режимів, що дуже важливо з точки зору розробки патогенетично обґрунтованого усунення гіпоксичного синдрому і гіпометаболічного стану при клінічній патології.

Враховуючи вищенаведене, можна вважати, що дисертаційна робота Портніченко Володимира Ілліча на тему «Механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії» є, безсумнівно, актуальною з наукової точки зору, має теоретичну та практичну значущість.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Портніченко В.І. є фрагментом 2-х комплексних науково-дослідних робіт відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України: «Механізми змін функціонального стану і

структурної організації мітохондрій при оксидативному стресі різного генезу» (№0112U008232, 2013-2016 pp.), «Механізми розвитку та компенсації гіпоксичних та оксидативних тканинних пошкоджень при нейродегенеративних і метаболічних розладах» (№0116U004474, 2017-2019 pp.); 5-ти наукових програм Міжнародного центру астрономічних та медико-екологічних досліджень (МЦ АМЕД) НАН України: «Механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії» (№ 0105U007938, 2006-2008 pp.), «Глюкозоопосередковані механізми розвитку та редукції гіпометаболічного стану різного генезу» (№0108U011158, 2009-2012 pp.); «Молекулярно-генетичні механізми метаболічної адаптації та деадаптації до впливу гіпоксії» (№0112U008196, 2013—2016 pp.), «Механізми розвитку гіпометаболічного стану різного генезу» (№0112U008197, 2013-2016 pp.), «Фазові зміни енергетичного метаболізму на різних етапах тривалої адаптації до гіпоксичного середовища» (№ 0117U004054, 2017-2020 pp.); спільної договірної тематики Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАНУ, МЦ АМЕД НАНУ та Інституту геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України «Проведення наукових досліджень з вивчення механізмів реакції організму людини на гіпоксичні впливи та клінічного застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей з гіпертонічною хворобою, метаболічним синдромом та порушеннями толерантності до глюкози» (2014-2016); цільової комплексної міждисциплінарної програми наукових досліджень НАН України «Фундаментальні основи молекулярних та клітинних біотехнологій» - «Дослідження молекулярно-генетичних механізмів модуляції вуглеводного і ліпідного обміну та попередження метаболічного синдрому при впливі високогірної гіпоксії» (№0110U004714, 2010-2014 pp.); проекту ДФФД «Механізми цитопротективних ефектів помірної гіпобаричної гіпоксії в центральній нервовій системі та міокарді: роль гіпоксія-індуцибельного транскрипційного фактора (HIFalpha)» (№Ф53.4/038, 2013-2014 pp.). Автор дисертації був співвиконавцем фрагментів зазначених науково-дослідних робіт.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів. Уперше доказано, що внаслідок впливу різних видів гіпоксії зміни газообміну мають фазовий характер,

які послідовно проявляються у вигляді гіпометаболічної, перехідної, гіперметаболічної та адаптивної фаз.

Уперше охарактеризовано особливості і механізми регуляції патерну дихання, альвеолярної вентиляції, газообміну, мітохондріального дихання відповідно до окремих фаз енергетичного обміну прирізних режимах дії гіпоксії.

Уперше доведено, що гіпометаболічна фаза характеризується переважним окисненням мітохондріями ФАД-залежних субстратів, а гіперметаболічна – переходом на окиснення НАД-залежних субстратів, в тому числі, ліпідних, та зростанням швидкості і ефективності окисного фосфорилування.

Уперше показано, що розвиток гіпометаболічного стану пов'язаний зі зростанням експресії HIF-1 α , тоді як у гіперметаболічній фазі його дія регулюється переважним зростанням експресії HIF-3 α . Встановлено участь в розвитку гіпометаболічного стану NO-залежного відкриття K_{ATP} -каналів мітохондрій і зниження споживання кисню, а також участі протеїнкінази В (Akt)-залежних сигнальних шляхів та кавеоліну-3 в забезпеченні цієї відповіді.

Розширено уявлення про закономірності виникнення гіпоглікемії при фазових змінах енергетичного обміну при різних видах гіпоксії та механізми її розвитку, пов'язані з активацією гліколізу та HIF-1- опосередкованим зростанням експресії глюкозних транспортерів GLUT1 та GLUT4.

4. Теоретичне значення результатів дослідження полягає у тому, що автором отримано нові фундаментальні данні про механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксичному впливі на організм. Запропоновано оригінальну математичну модель функціональних систем дихання та кровообігу, яка встановлює закономірність і необхідність розвитку гіпометаболічного стану у відповідь на дію гіпоксичного фактору, і дозволяє прогнозувати зміни кисневих параметрів при різних умовах гіпоксії.

5. Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що на підставі одержаних даних показано можливість експериментальної корекції гіпометаболічного стану при пневмонії, встановлено патофізіологічний механізм

такої корекції на запальний процес у легенях і прояви респіраторної гіпоксії. Продемонстровано лікувальний вплив розроблених режимів дії хронічної гіпоксії та інтервальної гіпоксії у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози та гіперглікемією натще на початкових стадіях розвитку метаболічного синдрому. Отримані результати можуть бути корисними при проведенні фундаментальних та прикладних науково-дослідних робіт з вивчення механізмів дії гіпоксії. пульмонології та ендокринології. Отримані автором наукові положення є важливими та актуальними при викладанні курсів нормальної та патологічної фізіології та для студентів медичних освітніх закладів.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації. В дисертаційній роботі Портніченко В.І. використано достатня кількість експериментального матеріалу - дослідження виконано на 565 статевозрілих щурів-самцях лінії Вістар віком 6 та 12 місяців; та достатньому обсягу клінічних досліджень - 63 добровольцях обох статей віком 40-70 років, жителів рівнини, та 60 жителів середньогір'я такого ж віку. Результати даної наукової роботи отримані за допомогою комплексу сучасних фізіологічних, патофізіологічних, біохімічних, молекулярно-біологічних і морфологічних методів дослідження, математичного моделювання та статистичного опрацювання отриманих даних. Дисертація викладена на 334 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 6 розділів з результатами власних досліджень, розділу з математичним моделюванням функціональних систем, розділу з аналізом та узагальненням результатів досліджень, висновків, і переліку використаних джерел. Отримані дані статистично опрацьовані та представлені у вигляді 14 таблиць та 134 рисунків, які повною мірою відображають об'єм проведених досліджень. Для інтерпретації результатів наукової роботи залучено достатню кількість літературних джерел (512 посилань). Наукові положення та висновки дисертації аргументовано впливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими узагальненнями, повністю відповідають меті та завданням дисертації.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах. За темою дисертації опубліковано 30 наукових статей у вітчизняних та іноземних наукових виданнях фахового спрямування, з яких 13 статей входять у бази даних Web of Science і Scopus, та 33 тезах доповідей у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конференцій. Автором отримано 2 патенти України на корисну модель. Ці роботи повною мірою висвітлюють основні результати досліджень, є актуальними, містять наукову новизну і мають практичне значення. З урахуванням наведених задач дослідження слід вважати, що всі розділи дисертації Портніченко В.І. достатньо висвітлені у наукових працях.

8. Зауваження і побажання до дисертації та автореферату щодо їхнього змісту і оформлення. Дисертація Портніченко В.І. викликає позитивне враження, але не позбавлена деяких зауважень, які більш стосуються оформлення розділу 2 «Матеріали і методи досліджень», а саме:

доцільно було б навести перелік експериментальних груп та надати їм характеристику стосовно віку та статі, а не наводити їх окремо при опису експерименту у кожному розділі окремо;

не описано, які методи математичного моделювання були взяті за основу або були використані при створенні математичної моделі для функціональних систем дихання і кровообігу, а також моделі метаболічного статусу організму.

Але ці зауваження суттєво не впливають на якість наукового дослідження. Крім цього, бажано було б знати думку автора щодо наступних питань дискусійного характеру, а саме:

1) Якщо автор стверджує, що «гіпометаболізм – необхідна умова стабілізації кисневих режимів організму при гіпоксії» (стор. 331) як слід вважати розвиток гіпометаболічного стану при гіпоксії або при стресі: як прояв універсального фізіологічного (захисно-приспосувального) процесу, або типового патологічного процесу?

2) Чим можна пояснити протилежно спрямований характер змін експресії iNOS в міокарді лівого шлуночка у 6-ти та 12-місячних щурів на гостру гіпоксію? Чому експресія iNOS в міокарді правого шлуночка у 12-місячних щурів є в 2 рази нижчою, ніж у 6-місячних тварин, а у легенях - навпаки?

3) Виходячи з наведених на рис. 4.1-4.3 даних, у самців і самиць щурів аж до 4-го сеансу дії періодичної гіпоксії та на наступний день зберігається ідентичний паттерн споживання O_2 і виділення CO_2 . Чим тоді можна пояснити факт прогресуючого падіння дихального коефіцієнта у цей період виключно у самиць, але не у самців щурів?

4) Якщо звернути увагу на співвідношення HIF-1 α / HIF-3 α в міокарді (рис. 4.14), то в правому шлуночку цей коефіцієнт приблизно дорівнює 1,0 і не змінюється протягом дії періодичної гіпоксії. На противагу цьому, в міокарді лівого шлуночка цей коефіцієнт протягом гіпоксичних сеансів динамічно підвищується від 1,0 у початковому стані до 2,0 після 1-го гіпоксичного сеансу з наступним його зниженням до 0,5 після 6-го сеансу. Чим можна пояснити таку закономірність?

5) Чи є у автора дані про ефективність та прогностичну цінність використання математичної моделі функціональних систем дихання та кровообігу для створення технології адаптаційного режиму застосування гіпобаричної або нормобаричної гіпоксичної гіпоксії?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Матеріали дисертаційної роботи рекомендується використовувати під час викладання патологічної фізіології та ендокринології у вищих медичних навчальних закладах, враховувати у науково-дослідних роботах по вивченню реактивності ендокриноцитів панкреатичних островців за умов експериментальної та клінічної патології.

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Портніченко Володимира Ілліча на тему «Механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії та нові підходи до патогенетичної корекції гіпоксичних і метаболічних порушень» є завершеною науковою роботою, у якій згідно з даними клінічного дослідження подано теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми, що полягає у з'ясуванні особливості механізмів впливу різних видів гіпоксії на енергетичний обмін та визначенню нових підходів до патогенетичної корекції гіпометаболічного стану при експериментальній патології.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Портніченко Володимира Ілліча на тему «Механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії та нові підходи до патогенетичної корекції гіпоксичних і метаболічних порушень» повністю відповідає пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія.

Офіційний опонент

професор кафедри патологічної фізіології
з курсом нормальної фізіології
Запорізького державного медичного
університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор



А.В. Абрамов
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«___» _____ 20__ р. Підпис *Абрамов*

Аудукалова т.м. 7