

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри патофізіології  
Полтавського державного медичного університету  
Костенка Віталія Олександровича  
на дисертаційну роботу аспіранта  
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України  
Алієва Руфата Бахтіяр огли  
«Лептинзалежні механізми мітохондріальної дисфункції при коморбідному  
перебігу запалення в легенях та метаболічних розладів»  
представлену спеціалізованої вченої ради ID 4511  
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України  
для розгляду та проведення разового  
захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за  
спеціальністю 222 "Медицина"

### **Актуальність проведених досліджень**

Низькорівневе запалення у тканинах є одним з факторів патогенезу метаболічного синдрому, викликаного ліпідним навантаженням, і подальших метаболічних порушень, зокрема, цукрового діабету 2 типу. Поряд з цим, несприятливий перебіг класичного запалення на тлі метаболічних захворювань, що спричинює значну смертність і не має ефективного лікування, зокрема, при коронавірусній пневмонії, став значною клінічною проблемою останніх років. Не викликає сумнівів, що метаболічні розлади і викликана ними нестача енергетичних субстратів у клітинах організму є одним з основних факторів патогенезу різноманітних патологічних процесів і можуть бути критичним прогностичним фактором. При цьому взаємодія патогенетичних механізмів запалення та метаболічних розладів може бути множинною і потребує детального дослідження. Тому мета дисертаційної роботи Р.Б. Алієва – дослідити коморбідний перебіг запального процесу в легенях на тлі інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу та встановити механізми нестачі енергетичного метаболізму за цих умов в експерименті на тваринах та ізольованих мітохондріях – є безперечно актуальною.

### **Наукова новизна отриманих результатів, їх теоретичне та практичне значення**

Отримані результати дисертаційної роботи несуть у собі низку нових відомостей і вагомих доповнень до сучасних наукових даних, які свідчать про теоретичну та практичну цінність даних рукопису.

У ході виконання дослідження автором вперше встановлені структурні і функціональні передумови порушень енергетичного метаболізму при ЛПС-індукованому запаленні в легенях на тлі інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу, а саме порушення газообміну через пошкодження аерогематичного бар'єру легень, мітохондріальну дисфункцію на тлі розладів вуглеводного і ліпідного метаболізму. Як основний здобуток роботи слід

назвати вперше охарактеризоване дисертантом порушення лептинзалежних механізмів регуляції енергетичного метаболізму при ЛПС-індукованому запальному процесі в легенях на тлі метаболічних розладів. В експериментах на ізольованих мітохондріях встановлено гальмівну функцію лептину на мітохондріальне дихання в нормі і при моделюванні інсулінорезистентності при використанні різних метаболічних субстратів, яка опосередковувалася лептиновими рецепторами мітохондрій. В експериментах на щурах перше виявлено, що ЛПС-індуковане запалення супроводжується редукцією лептинзалежної регуляції швидкості окисного фосфорилування у мітохондріях, яка поглиблюється при інсулінорезистентності. Порушення механізмів лептинзалежної регуляції ґрунтуються також на змінах експресії лептину і лептинових рецепторів у тканинах, зокрема, редукції цих показників при моделюванні дослідженої автором коморбідної патології. Наукові положення дисертації становлять вагомий теоретичний внесок до патофізіології запалення, енергетичного обміну та метаболічних розладів.

Практична цінність наукової роботи полягає у встановленні механізмів обтяження патологічного процесу при коморбідному перебігу запалення в легенях і метаболічних розладів, що надає підстави для розробки патогенетичних методів лікування.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи**

Наведені в дисертації методичні підходи засвідчують достовірність і значущість результатів досліджень та зроблених висновків. Експериментальні дослідження виконано на достатній кількості лабораторних тварин, базуються на використанні належної кількості експериментальних груп і числа спостережень відповідно до чинників патофізіологічного експерименту і необхідних груп порівняння, а також сучасних вимог статистики біомедичних досліджень. Проведення експериментальних робіт здійснювалося згідно з сучасними нормами біоетики для експериментів на тваринах і було затверджено висновком комісії з питань біоетики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця. Використано комплекс сучасних методів дослідження, які відповідають його меті і завданням.

При проведенні досліджень автором отримано фактичний матеріал, об'єм якого достатній для статистичного та наукового аналізу та обґрунтування висновків роботи. Поставлені завдання вирішені в повному обсязі. Наукові положення, сформульовані автором, підтверджуються наведеним ілюстративним матеріалом, кількість якого (2 таблиці і 26 рисунків) є достатньою для узагальнення і висновків щодо ролі лептинзалежної регуляції у порушеннях функції мітохондрій при ЛПС-індукованому запальному процесі в легенях на тлі експериментальних метаболічних розладів.

Висновки, які робить автор, обґрунтовані і логічно випливають з отриманих результатів, відповідають меті і завданням дослідження та висвітлені в наукових публікаціях Алієва Р.Б.

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

Дисертаційна робота виконувалася 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» (номер державної реєстрації 0116U004474 (2017-2019 рр), «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» (номер державної реєстрації 0119U103909, 2020-2023 рр).

### **Структура і обсяг дисертації, оцінка її завершеності та відповідності встановленим вимогам**

Дисертація є завершеною науковою роботою, оформлена згідно з наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., викладена літературною українською мовою на 135 сторінках друкованого тексту, та включає наступні розділи: анотацію, список наукових праць по темі дослідження, зміст, перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступ, огляд літератури, матеріали і основні методи дослідження, розділ власних досліджень, аналіз й узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел.

В анотаціях, поданих українською й англійською мовами, коротко відзеркалені основні положення дисертаційної роботи. У вступі чітко сформульовані мета і завдання дослідження, розкриті наукова новизна і практична значущість отриманих результатів. Звертає на себе увагу велика чисельність публікацій автора (18) за темою дисертації.

Огляд літератури складається із трьох підрозділів та викладений на 20 сторінках тексту. У першому підрозділі автор звертає увагу на епідеміологію метаболічного синдрому та сучасні концепції його розвитку. У другому підрозділі автор детально описує особливості ендокринної активності адипозної тканини при метаболічних розладах. Досить цікавими є дані про лептин та лептинзалежну регуляцію, хоча викладені відомості мають дещо фрагментарний характер. Третій підрозділ присвячений перебігу та механізмам запальних процесів при метаболічному синдромі.

У другому розділі дисертації на 11 сторінках викладено методiku дослідження з належною деталізацією методичних підходів.

У третьому, основному розділі роботи, що складається з трьох підрозділів і охоплює 37 сторінок, наведені результати досліджень. У першому підрозділі на 7 сторінках описано розробку експериментальної моделі коморбідного перебігу запального процесу на тлі інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу та наведено її характеристики. У другому підрозділі на 10 сторінках представлено дані про морфологічні прояви мітохондріальної дисфункції при ЛПС-індукованому запаленні в легенях на тлі інсулінорезистентності та ЦД2. У третьому підрозділі, що охоплює 20 сторінок, наведені дані щодо метаболічних проявів перебігу ЛПС-індукованого запального процесу на тлі інсулінорезистентності та ЦД2 та

розкрито їх механізми. Зокрема, охарактеризовано зміни вуглеводного та ліпідного метаболізму, функції мітохондрій при застосуванні різних метаболічних субстратів, зміни експресії лептину та лептинових рецепторів у тканинах легень і печінки, а також дослідження впливу лептину на функцію ізольованих мітохондрій, що свідчать про значні порушення енергетичного метаболізму та нестачу лептину і його рецепторів у тканинах при розвитку запального процесу на тлі інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу.

Підсумовує проведені дослідження розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», який ґрунтується на співставленні результатів власних досліджень із літературними даними. У цьому розділі здобувач підкреслює новизну і практичну значущість власних даних порівняно з результатами інших дослідників. Автор не лише констатує отримані результати, а й робить свої припущення щодо характеру та механізму змін і послідовно співставляє або підтверджує ці трактування положеннями інших дослідників. Текст розділу викладений на 15 сторінках.

На підставі отриманих даних дисертантом сформульовані 7 висновків, що логічно завершують наукову роботу, відповідають меті та завданням дослідження. Список літератури налічує 266 джерел, серед яких 25 кирилицею і 241 – латиницею, який складено у відповідності до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017.

Результати проведеного дисертаційного дослідження опубліковані в реферованих журналах України та закордону, також були представлені у вигляді доповідей на фахових наукових конференціях та конгресах в Україні та країнах Європи. Публікації повністю висвітлюють і вирішують завдання, що були поставлені в дисертаційному дослідженні.

### **Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота Алієва Р.Б. за змістом та оформленням відповідає існуючим вимогам. Однак дисертантці слід було б звернути увагу на наступне:

1. В огляді літератури опис механізмів лептинзалежної регуляції (п.1.2.2) бажано було б наблизити до проблем, які досліджував автор, а саме, периферичної регуляції.

2. У тексті дисертації в невеликій кількості присутні помилки друку, перелік літературних джерел також має недоліки оформлення.

Усі наведені зауваження мають рекомендаційний характер і не впливають на наукову новизну, теоретичне і практичне значення отриманих автором результатів.

У порядку дискусії виникли такі запитання:

1. Чи має розроблена Вами модель переваги над іншими моделями метаболічних розладів, зокрема, з використанням високожирової та високовуглеводної дієт? Чому використано саме такий спосіб відтворення запального процесу?

2. Згідно з одержаними Вами результатами, чи можна вважати, що у щурів з коморбідним перебігом досліджених патологічних процесів розвивалася лептинорезистентність? Чому в розділі аналізу результатів



дослідження недостатньо уваги приділено цьому механізму метаболічного синдрому?

3. Чи є порушення функції мітохондрій внаслідок високожирової дієти і запального процесу незворотніми? Наскільки можна використовувати одержані результати щодо змін функції мітохондрій для розробки патогенетичної терапії?

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Алієва Руфата Бахтіяр огли «Лептинзалежні механізми мітохондріальної дисфункції при коморбідному перебігу запалення в легенях та метаболічних розладів», що виконана у відділі гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України під керівництвом доктора медичних наук Портниченко Алли Георгіївни і подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійним, закінченим науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані дані, які мають велике практичне та теоретичне значення для медицини і вирішують важливу задачу – встановлення ролі лептинзалежної регуляції у порушеннях функції мітохондрій при ЛПС-індукованому запальному процесі в легенях на тлі експериментальних метаболічних розладів.

На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота за актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, використанням адекватних методів дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків, дотриманням принципів академічної доброчесності відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. № 40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент  
Завідувач кафедри патофізіології  
Полтавського державного медичного  
університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Віталій КОСТЕНКО

Підпис засвідчую  
Вчений секретар, доцент



Валентина ФІЛАТОВА