

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, доктора медичних наук, професора Заморського Ігоря Івановича на дисертаційну роботу Портніченка Володимира Ілліча на тему: «Механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії та нові підходи до патогенетичної корекції гіпоксичних і метаболічних порушень», представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Актуальність теми дисертації

Зміни енергетичного обміну при гіпоксії різного генезу є однією з актуальних проблем патофізіології і медицини. Особливо ця проблема загострилася внаслідок епідемії COVID19, оскільки респіраторний тип гіпоксії, який розвивається при ураженні легень, є однією з ключових причин обтяження стану хворих та їх смерті від цієї інфекції. Тому наразі найбільшу актуальність мають роботи, які дають «дорожню карту» в розумінні процесів в організмі хворого в цей період. Знання цих основ дозволяє лікарю знайти адекватну стратегію у фармакотерапії цих хворих. Також це відкриває шлях до пошуку нових лікарських препаратів для лікування інших різноманітних захворювань, які пов'язані з наявністю або впливом гіпоксії.

Іншою актуальною проблемою сьогодення є метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу, які, до речі, також значно обтяжують перебіг COVID-19. Гіпоксія, через її вплив на клітинний метаболізм, може викликати складну метаболічну перебудову, в тому числі впливати на вуглеводний і ліпідний обміни, однак наявні відомості про ці процеси фрагментарні. Встановлення закономірностей цієї метаболічної перебудови надає підходи для використання гіпоксичних режимів для корекції метаболічних розладів,

що є інноваційною ідеєю, яка має надзвичайну актуальність в сучасній клінічній медицині.

Як підкреслювала двічі лауреат Нобелівської премії, учений-фізик Марія Склодовська-Кюрі: «Наука є основою будь-якого прогресу, що полегшує життя людей та зменшує їх страждання». Наука включає в себе як діяльність, спрямовану на здобуття нових знань, так і результат цієї діяльності – суму здобутих знань, що є основою наукового розуміння світу. Наука – це мистецтво передбачення. Саме тому, актуальність виконаної Портніченком В.І. докторської дисертаційної роботи щодо дослідження розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії різного генезу та розробці методів корекції гіпоксичних і метаболічних порушень не викликає сумніву, є безсумнівно своєчасною і пріоритетною, спрямованою як на одержання нових фундаментальних відомостей, так і на потреби медичної практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана в рамках семи наукових програм відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України і Міжнародного центру астрономічних та медико-екологічних досліджень НАН України, 2 грантів Державного фонду фундаментальних досліджень і цільової комплексної міждисциплінарної програми наукових досліджень НАН України «Фундаментальні основи молекулярних та клітинних біотехнологій», а також спільної договірної тематики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, Міжнародного центру астрономічних та медико-екологічних досліджень (МЦ АМЕД) НАНУ та ДУ „Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України”.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційному дослідженні доповнено і конкретизовано наукові дані про розвиток гіпометаболічного стану, що дозволило авторові вперше

сформулювати положення про фазові зміни метаболізму, які спостерігаються при гіпоксичних впливах різного генезу, а саме послідовний розвиток гіпометаболічної, перехідної, гіперметаболічної і адаптивної фаз.

Уперше охарактеризовано зміни і механізми регуляції функції зовнішнього і мітохондріального дихання, альвеолярної вентиляції і газообміну у різних фазах змін енергетичного метаболізму. Визначена участь мітохондріального апарату клітин у формуванні цих фаз, встановлено роль генетичних і молекулярних механізмів у їх послідовній зміні. Вперше розроблено підходи до патогенетичної терапії енергетичних розладів з метою корекції запального процесу у легенях. Розроблено підходи до гіпокситерапевтичної корекції метаболічного синдрому, цукрового діабету 1 і 2 типів (на початкових стадіях розвитку цього захворювання), встановлено сприятливі клінічні ефекти і механізми такого лікувального впливу. Вперше розроблена математична модель, яка доводить необхідність розвитку гіпометаболічного стану при нестачі кисню.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Важливими у теоретичному і практичному аспектах є одержані Портніченком В.І. відомості про механізми розвитку гіпометаболічного стану за умов гіпоксії різного генезу.

Дисертантом уперше розроблена теорія фазових змін енергетичного метаболізму, яка дозволяє прогнозувати перебіг метаболічної відповіді на гіпоксію в організмі людини та тварин як за умов норми, так і при патології, фізичних навантаженнях та за дії екстремальних умов. Виділення фазових змін при патології також дозволяє розробити нові фармакологічні і нефармакологічні підходи до лікування захворювань, які характеризуються гіпоксичними і метаболічними порушеннями. Не викликає сумніву, що важливими з практичної точки зору є дані щодо підходів до патогенетичної корекції гіпоксичних та метаболічних порушень.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій,
сформульованих у дисертації, їх достовірність, повнота їх викладу
в опублікованих працях та авторефераті**

Основні результати досліджень дисертанта обґрунтовані великою кількістю якісно проведених експериментальних і клінічних досліджень, виконаних в умовах рівнини і середньогір'я, з одержанням комплексу фізіологічних, біохімічних, морфологічних та молекулярних параметрів, визначених сучасними методами наукових досліджень на різних рівнях – від цілого організму до субклітинного і молекулярного. Вибір об'єкта та предмету дослідження відповідає меті і дозволяє вирішити поставлені завдання. Для вирішення завдань роботи використано достатню кількість експериментальних тварин, дослідні групи сформовано адекватно з урахуванням вимог патофізіологічних досліджень і варіаційної статистики. Клінічні дослідження проведено на достатній кількості здорових осіб та пацієнтів. Статистичну обробку даних здійснено з урахуванням сучасних вимог застосування варіаційної статистики в біомедичних дослідженнях. Наукові положення та висновки дисертації, що випливають із фактичного матеріалу наукової роботи, є достатньо обґрунтованими, чіткими і логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи, мають важливе науково-теоретичне та практичне значення.

Результати дисертаційного дослідження опубліковано у 62 наукових роботах, в тому числі 30 статтях у фахових вітчизняних та закордонних виданнях. Серед публікацій 13 статей входять до баз даних Web of Science і Scopus, з них 3 статті у виданнях Q1, 4 – в Q2 і 1 – в Q3. Результати досліджень представлено у 33 тезах доповідей у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конференцій. За результатами роботи одержано 2 патенти. Матеріали дисертації повністю представлені в опублікованих роботах, загальне число яких відповідає вимогам, які висуваються до докторських дисертацій.

**Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та
ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації**

Дисертація написана за класичною схемою згідно з сучасними вимогами до докторських дисертацій, складається з анотацій, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, семи розділів, в яких викладено результати власних досліджень, розділу аналізу і узагальнення одержаних даних, висновків, списку використаних джерел. Дисертацію викладено на 334 сторінках і проілюстровано 134 рисунками та 14 таблицями.

Робота відповідає шифру спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія. Зміст автореферату Портніченка В.І. відповідає основним положенням та структурі докторської дисертаційної роботи.

У «Вступі» здобувачем обґрунтована тема дисертаційного дослідження, визначено об'єкт та предмет дослідження, аргументовано вказані методи дослідження, показана наукова новизна і практичне значення одержаних результатів, зазначено особистий внесок здобувача, описано географію наукових форумів з апробацією результатів виконаної наукової роботи. Щодо мети дослідження, ще давньокитайський мислитель, філософ Конфуцій підкреслював: «Хто не знає мети – той не знає дороги». Хочу зазначити, що В. І. Портніченком чітко сформульована мета, очікуваний кінцевий результат роботи, яка визначає загальну спрямованість дослідження, орієнтує дослідження на кінцевий результат, визначає логіку і спрямованість завдань, упорядковує різноманітні методи і методики. З мети логічно випливають 7 завдань, які містять в собі відповіді на питання, для чого проводиться дослідження. Все це точно вказано у «Вступі».

У першому розділі рукопису дисертації зроблено аналіз світової літератури за останні роки щодо розвитку гіпометаболічного стану, особливостей змін енергетичного обміну при різних видах гіпоксії, стресі та відомі механізми цих змін. Зокрема, акцентується увага на ролі фактора, що

індукується гіпоксією HIF-1 α , ролі системи оксиду азоту, K_{ATФ}-каналів, інгібіторах АПФ та інших чинниках. Характеризуються механізми, які лежать в основі адаптації до високогір'я, впливу гіпоксії на вуглеводний обмін тощо. Проведений автором аналіз стану проблеми продемонстрував наявність дискусійних та невирішених питань стосовно розвитку гіпометаболічного стану, що вказує на актуальність обраної теми та необхідність проведення цього наукового дослідження.

Одним із важливих у дисертації є другий розділ по причині того, що дає загальне уявлення не тільки про достатність для наукових висновків кількість досліджень, а й про методичний рівень роботи в цілому. У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» міститься інформація про експериментальні та клінічні групи, використані патофізіологічні моделі і впливи.

Слід зазначити, що експеримент є одним з найважливіших елементів практики і тому виступає як основа формування гіпотез і теорії, і, разом з тим, це – критерій істинності теоретичних знань. Тому теорія є завжди визначальною стороною експерименту. Експериментальні дослідження проведено на 565 щурах лінії Вістар. Основну частину досліджень проведено на самцях віком 5-7 міс, масою 260-400 г, окремі серії досліджень проводили на тваринах обох статей, а також щурах віком 12 міс. Частину досліджень проведено на щурах лінії Вістар, акліматизованих у 3-5 поколінні до середньогір'я у віварії МЦ АМЕД (Приельбрусся, 2100 м н.р.м.). Експериментальні дослідження проведені відповідно до міжнародних принципів біоетики та отримали дозвіл Комітету з біоетики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Кінцевий результат того чи іншого дослідження, перш за все, залежить від правильного добору методичних та методологічних підходів. У розділі детально охарактеризовано фізіологічні, біохімічні, морфологічні, молекулярні та генетичні методи, які використовувалися в дослідженні.

Ще Леонардо да Вінчі стверджував, що немає ніякої достовірності там, де неможливе застосування методів математичних наук або поєднання з ними. Наука тільки тоді досягає досконалості, коли їй вдається користуватися математикою. Отримані результати представлені та підкріплені статистичним аналізом, на основі якого в роботі побудовано таблиці і рисунки, які обґрунтовують описані в дисертаційній роботі положення і висновки.

Таким чином, цей розділ дає уявлення про обсяг проведених досліджень і дозволяє констатувати, що отримані результати базуються на достатній кількості спостережень, при цьому добір методів конкретний, методики сучасні і доповнюють одна одну.

У третьому – восьмому розділах дисертант висвітлює результати власних експериментальних досліджень по вивченню різних моделей гіпоксії. Приводиться розгорнута характеристика динаміки змін патерну дихання, альвеолярної вентиляції і енергетичного обміну в періоді відновлення після гострої гіпоксії; зміни цих параметрів під час сеансів періодичної гіпоксії, гострого і хронічного іммобілізаційного стресу, при моделюванні тканинної і респіраторної гіпоксії. Представлені результати дослідження мітохондріального дихання, особливостей NO-залежних механізмів, зміни експресії мРНК і низки білків, що беруть участь в патофізіологічних реакціях та гуморальній регуляції при гіпоксії (HIF-1 α , HIF-3 α , транспортери глюкози GLUT1 і GLUT4, інсуліноподібний фактор росту IGF-1, лептин, кавеолін-3; ферменти – iNOS, Akt, MnSOD тощо). Проведена експериментальна корекція гіпоксичного стану за допомогою активатора і блокатора K⁺_{ATP} – каналів (ПФ-5 і глібенкламід), блокатора АПФ (еналаприл), респіраторної гіпоксії – за допомогою наночастинок церію, препарату вітофілу. Також представлені дані про вплив високогірної гіпоксії на патерн дихання, енергетичний метаболізм та мітохондріальне

дихання у тварин, охарактеризовано молекулярні і генетичні механізми, які лежать в їх основі.

Окремою частиною представлені дані одержані при адаптації людей у високогір'ї і вплив зміненого газового середовища на вуглеводний і ліпідний обмін, показано лікувальні властивості середньогір'я при початкових стадіях діабету. Представлені результати клінічного дослідження впливу періодичної гіпоксії на здорових людей і при метаболічних порушеннях, та охарактеризовано їх механізми, базовані на змінах експресії генів, що реагують на гіпоксію та регулюють метаболізм (HIF-1 α , IGF-1, лептин, INSR, SLC2, KCNJ8, PDK1).

Розділ 3 дисертаційної роботи містить 33 рисунки і 8 таблиць; розділ 4 документовано 14 рисунками і 3 таблицями; розділ 5 – 16 рисунками та 11 таблицями; розділ 6 – 13 рисунками та 1 таблицею; розділ 7 – 20 рисунками та 1 таблицею; розділ 8 містить 26 рисунків, що є ілюстративним підтвердженням достовірності одержаних результатів та значимості проведених досліджень. Розділи власних досліджень завершуються відповідними підсумками та посиланнями на наукові праці, в яких опубліковані результати, отримані дисертантом.

Дев'ятий розділ присвячений математичному моделюванню гіпометаболічного стану при високогірній гіпоксії та метаболічного статусу організму. У десятому розділі дисертації автор проводить аналіз отриманих результатів, підкріплюючи його фактичними даними, оригінально характеризує встановлені закономірності, порівнює їх з відомими.

Бібліографічний показчик включає 512 джерел, оформлений, в основному, згідно з чинними стандартами. Позитивним є те, що список цитувань за матеріалами дисертації містить лише посилання на конкретні публікації і не обтяжений посиланнями на джерела, які безпосередньо не стосуються обраної теми дисертаційної роботи.

Отже, з методичної точки зору, дисертація виконана правильно, а сформульовані автором основні положення та вісім висновків є логічним наслідком результатів власних досліджень.

Наприкінці оцінки змісту дисертаційної роботи хочеться знову навести слова давньокитайського мислителя і філософа Конфуція: «Три шляхи ведуть до знань: шлях власного досвіду – це найгірший шлях; шлях наслідування – це найлегший шлях; шлях мислення – це найблагородніший шлях». У цій докторській дисертаційній роботі В. І. Портніченка простежено всі наведені вище шляхи до отримання всебічних наукових знань.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Основною характеристикою фундаментального наукового дослідження є його актуальність, новизна, концептуальність, доказовість, перспективність і можливість впровадження результатів у практику. Необхідність дисертаційних робіт із патологічної фізіології викликана запитам сучасної медицини, зокрема щодо лікування респіраторної гіпоксії та цукрового діабету.

Результати проведених експериментальних та клінічних досліджень надають підстави для подальшого впровадження в практику розроблених методів корекції респіраторної гіпоксії, зокрема, при пневмоніях різного генезу та метаболічних порушень при метаболічному синдромі та цукровому діабеті.

Дисертантом на основі одержаних результатів розроблені та запатентовані: “Спосіб гіпоксичної індукції протекторних білків” (*патент на корисну модель* № 142852), “Спосіб немедикаментозної корекції метаболічних порушень” (*патент на корисну модель* № 144126), які можуть широко використовуватися в практиці наукових робіт.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Слід відмітити, що принципових і серйозних недоліків стосовно змісту дисертаційної роботи не виявлено. Дисертація й автореферат оформлені згідно загальноприйнятих рекомендацій.

Разом із загальною позитивною оцінкою докторської дисертаційної роботи Портніченка В. І. слід вказати на редакційні та стилістичні огріхи, що вкралися при оформленні дисертації.

У процесі ознайомлення з роботою виникли такі неprincipові зауваження та побажання:

1. Деякі методи викладено занадто стисло, а їх деталізовані фрагменти перенесено у розділи власних досліджень.

2. Структура розділів результатів невірноважена, деякі результати описано занадто детально, що обтяжує сприйняття суті роботи. Тому, частину рисунків-діаграм можна було б винести у Додатки.

3. Для кращого сприйняття морфологічних змін досліджених органів доцільно було б в основній частині дисертаційної роботи зробити позначення структур на рисунках мікропрепаратів, а саме: рис. 3.20-3.22, 5.12-5.16, 7.15.

4. Потребують незначної корекції назви окремих рисунків, які містять 2 або 3 рисунки: наприклад 7.17-7.19 тощо, де представлено декілька рисунків-діаграм (А, Б, В), а у підписі до самого рисунка не вказано пояснення для А, Б, В.

5. Наприкінці кожного розділу основної частини дисертаційного дослідження слід було б представити більш лаконічний виклад, наведених у розділах 3-8 роботи, нових унікальних та оригінальних наукових результатів.

6. Деякі використані умовні скорочення не наведені у «Переліку умовних скорочень».

7. Зустрічаються окремі стилістично недосконалі вирази, неточне використання термінів, технічні помилки.

У порядку дискусії хотілося б почути в здобувача відповідь на такі запитання:

1. На думку автора, розвиток гіпометаболічного стану є універсальним процесом, який настає при екстремальних впливах, чи його розвиток при гіпоксії має суттєві особливості? Чи спостерігали відмінності проявів цього стану у людини і експериментальних тварин?

2. Автор наводить цікаві зміни термогенезу при впливі різних режимів гіпоксії та вбачає їх причину у перебудові функції мітохондрій. Чи задіяні зміни водно-сольового обміну у цих процесах?

3. Який механізм може запропонувати автор щодо впливу діоксиду церію на споживання кисню? Чи можуть розроблені автором терапевтичні підходи мати більш широке клінічне застосування?

Виявлені недоліки не є принциповими, носять рекомендаційний характер і не применшують актуальності, наукової новизни, теоретичної і практичної цінності роботи, а разом із поставленими запитаннями підтверджують ще й перспективність і пріоритетність наукових досліджень аналогічного спрямування.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Портніченка Володимира Ілліча на тему: „Механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії та нові підходи до патогенетичної корекції гіпоксичних і метаболічних порушень”, виконана під консультуванням доктора медичних наук, професора Маньковської Ірини Микитівни і подана до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю

14.03.04 – патологічна фізіологія, є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке вирішує актуальну проблему патогенезу змін енергетичного метаболізму при гіпоксії, обґрунтовує доцільність його патофізіологічної корекції.

Вважаю, що дисертаційна робота Портніченка В. І. за актуальністю, об'ємом, адекватними та сучасними методами дослідження, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним і практичним значенням, достатністю й повнотою опублікування матеріалу, апробацією на наукових форумах різного рівня відповідає встановленим вимогам п. 10 щодо докторських дисертацій «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (з подальшими змінами та доповненнями), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:
завідувач кафедри фармакології
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

І. І. Заморський

Підпис доктора медичних наук,
професора І.І. Заморського засвідчую:

Вчений секретар Буковинського державного
медичного університету

І. І. Павлунік

31.03.2021 р.

