

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора завідувача відділом клінічної
фізіології сполучної тканини

Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України

Портніченко Володимир Ілліча

на дисертаційну роботу

Порхала Дениса Федоровича

**«Залежні від гіпоксії зміни експресії ізоформ фактору, що
індукується гіпоксією, у гіпокампі та медіальній префронтальний
корі при моделюванні посттравматичного стресового розладу»**

представлена на спеціалізовану раду ID PhD 16997

Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України

для розгляду та проведення разового захисту дисертації

на здобуття наукового ступеня доктора філософії

з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота присвячена дослідженню посттравматичного стресового розладу (ПТСР) є поширеним психічним розладом із значним медико-соціальним тягарем, особливо в умовах збройних конфліктів. В Україні проблема діагностики, профілактики та лікування ПТСР є особливо актуальною як для військовослужбовців, так і для цивільного населення. Недостатня ефективність наявних методів лікування у частини пацієнтів зумовлює необхідність пошуку нових патогенетично обґрунтованих підходів.

Важливу роль у патогенезі ПТСР відіграють порушення нейропластичності, регуляції стресової відповіді та метаболічної адаптації мозку. Хронічний стрес може супроводжуватися тканинною гіпоксією, мітохондріальною дисфункцією та окисним стресом з активацією HIF-залежних сигнальних шляхів. Водночас контрольовані гіпоксичні впливи здатні активувати адаптивні механізми та підвищувати стійкість організму до стресових чинників. Така подвійна роль гіпоксії обґрунтовує необхідність порівняння її різних режимів при ПТСР. Особливий інтерес становить роль ізоформ HIF-1 α , HIF-2 α і HIF-3 α та пов'язаних із ними PACAR і PAI-1 у регуляції BDNF і стресової відповіді, що й визначило напрям дисертаційного дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів, їх теоретична та практична значущість

Вперше встановлено, що SPS-індукований ПТСР характеризується регіон-специфічною активацією HIF-1 α та HIF-2 α у гіпокампі за відсутності істотних змін у медіальній префронтальній корі, що свідчить про провідну роль гіпокампа в гіпоксія-залежній посттравматичній адаптації на транскрипційному рівні.

Вперше в єдиному експериментальному дослідженні проведено порівняльний аналіз трьох моделей гіпоксії (ІНТ, Bar і CoCl₂) та встановлено, що їхні поведінкові й молекулярні ефекти визначаються модальністю, інтенсивністю і часовими характеристиками гіпоксичного впливу.

Вперше продемонстровано селективний для ПТСР анксиолітичний ефект ІНТ, який супроводжується найбільш вираженою нормалізацією експресії HIF-

1 α , HIF-3 α і PAI-1. За умов гіпобаричної гіпоксії також виявлено регіон-специфічну дисоціацію змін PACAP і HIF-2 α .

Робота має як теоретичне, так і практичне значення та становить беззаперечний науковий інтерес для фахівців з гіпоксичних досліджень та лікарів неврологів і реабілітологів. Проведені дослідження з використанням сучасних нейрофізіологічних та генетичних методів мають суттєвий фундаментальний вклад в теорію стресу і гіпоксії. Результати роботи обґрунтовують доцільність подальшої розробки інтервального гіпоксичного тренування як кандидатного нефармакологічного методу корекції травма-асоційованих станів і пропонують гіпокампульні HIF-1 α /HIF-2 α як потенційні молекулярні механізми посттравматичної адаптації. Одержані дані можуть бути використані у навчальному процесі та в подальших доклінічних дослідженнях механізмів стрес-залежної патології, а також дають підґрунтя до подальшого впровадження в клінічну практику.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень і висновків

Результати роботи отримано з використанням сучасних методів нейрофізіології та генетики. Усі експерименти виконано на належному науковому рівні, із дотриманням сучасних стандартів. Ретельність виконання досліджень, критичний аналіз їх результатів та порівняння з даними літератури дозволяють високо оцінити проведену роботу.

Результати базуються на достатньому обсязі спостережень і є статистично достовірними. Висновки зроблені автором є чіткими, науково значущими та відображають усі аспекти виконаної роботи. Основні положення роботи

підтверджуються публікаціями в провідних міжнародних та вітчизняних журналах, а також доповідями на міжнародних конференціях.

Зв'язок роботи з науковими напрямами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в межах відомчих тем НДР відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України: «Значення довгих некодуєчих РНК в механізмах розвитку експериментальної та клінічної патології» (2019-2023 рр., номер держреєстрації 0118U007348)», і «(2024-2028 рр., номер держреєстрації 0124U001685)», співвиконавцем яких був здобувач.

Структура та обсяг та повнота викладення матеріалів дисертаційної роботи

Робота викладена на 183 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 124 сторінки) та складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій за темою дисертації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів результатів власних досліджень, узагальненого обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел із 173 найменувань, із них усі джерела латиницею, додатків.

Дотримання засад академічної доброчесності у виконаному дисертаційному дослідженні додатково засвідчується результатами перевірки на академічний плагіат з використанням програми Unicheck.

Зауваження та запитання до дисертаційної роботи

Позитивно оцінюючи роботу Порхало Д.Ф., слід висловити наступні зауваження і питання:

Зауваження:

У розділі 1 представлено багато інформації про перебіг, симптоматику та лікування ПТСР у пацієнтів, в той час симптоматика при цьому розладу у експериментальних тварин подана недостатньо.

1. Дослідження виконано на лише на самцях, що не дає повної картини моделювання ПТСР.

Питання:

1. Яка симптоматика ПТСР спостерігається у експериментальних тварин?
2. Навіщо при інтервальному гіпоксичному тренуванні циклічно змінюють періоди гіпоксії і нормоксії?
3. Який парціальний тиск кисню у мозку?
4. Внаслідок яких механізмів виникає гіпоксія мозку?
5. До якого типу гіпоксії можна віднести «хімічну гіпоксію»?

Проте висловлені зауваження не знижують якість роботи, не мають принципового характеру, не стосуються концепції та висновків дисертаційного дослідження і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Порхало Дениса Федоровича «Залежні від гіпоксії зміни експресії ізоформ фактору, що індукується гіпоксією, у гіпокампі та медіальній префронтальній корі при моделюванні посттравматичного стресового розладу» є завершеним науковим дослідженням, якому притаманна наукова новизна, актуальність тематики, та яке характеризується як теоретичною цінністю вносять суттєвий фундаментальний вклад в теорію стресу і гіпоксії, а також практичною цінністю даючи підґрунтя до подальшого впровадження в клінічну практику. Наукові положення, викладені в зазначеній праці, є належним чином аргументованими, і представлена Порхалом Денисом

Федоровичем дисертаційна робота на тему «Залежні від гіпоксії зміни експресії ізоформ фактору, що індукується гіпоксією, у гіпокампі та медіальній префронтальній корі при моделюванні посттравматичного стресового розладу» відповідає всім вимогам постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12 січня 2017 року №40 (зі змінами, внесеними наказом МОН України від 31 травня 2019 року №759), та відповідає напрямку досліджень освітньо-наукової програми Біологія (Біофізика; Фізіологія людини і тварин; Патологічна фізіологія) третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України зі спеціальності «091 Біологія».

Рецензент

Завідувач відділом клінічної фізіології сполучної тканини

Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця

НАН України

доктор медичних наук

Володимир ПОРТНІЧЕНКО

