

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Лапікова-Бригінської Тетяни Юріївни «Роль інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF-1) у молекулярно-генетичних механізмах розвитку гіпертрофії міокарда», подану до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.198.01 в Інституті фізіології імені О.О. Богомольця НАН України на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13—фізіологія людини і тварин

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають перше місце в структурі смертності населення України, а гіпертрофія міокарда (ГМ) є визнаним важливим чинником розвитку цієї патології. Саме тому є актуальним дослідження механізмів формування ГМ, зокрема її молекулярно-генетичних аспектів. Хоча при ГМ показано залучення багатьох внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, динаміка активації тих чи інших молекулярних факторів в процесі розвитку її різних стадій, як і участь у цьому процесі одного із ростових факторів – інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF- 1) – залишається не достатньо вивченим.

Разом з тим IGF- 1 відіграє важливу роль у функціонуванні клітин і тканин організму, стимулюючи синтез ДНК, РНК, білків, виявляючи мітогенний і антиапоптотичний ефекти. Особливий інтерес привертають дослідження ролі цього фактору в механізмах розвитку ГМ у віковому аспекті, оскільки ССЗ є вік-асоційованою патологією, механізми формування якої можуть мати вікові особливості.

У зв'язку з цим дисертаційна робота Тетяни Юріївни Лапікова-Бригінської, яка присвячена важливій науковій проблемі – дослідженню регуляторної ролі IGF-1 у молекулярно-генетичних механізмах розвитку ГМ є надзвичайно актуальною та має наукове і прикладне значення.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими**



**програмами, темами.** Дисертаційна робота виконувалась в рамках науково-дослідної тематики відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України: «Системні та молекулярно-генетичні дослідження механізмів розвитку гіпертрофії та недостатності серця» (№ 01104004753), «Генетичні та епігенетичні механізми регуляції вісцеральних функцій в нормі і при патології» (№ 11-3-12), «Дослідження механізмів ремоделювання міокарда в патогенезі розвитку серцевої недостатності та її корекції» (№ держреєстрації 0114U007233) та лабораторії молекулярної біології МЦ АМЕД НАНУ «Молекулярні механізми цитопротекції та гіпертрофії міокарду при гіпоксичному ремоделюванні» (№ держреєстрації 0108U011157), «Роль мікроРНК в регуляції клітинної та метаболічної адаптації при впливі гіпоксії» (№ держреєстрації 0117U004053).

**Достовірність і новизна наукових положень, висновків і практичних рекомендацій.** Винесені автором дисертації на захист положення мають наукову новизну і пріоритетність. Зокрема, Тетяною Юрїівною вперше було охарактеризовано динаміку та виявлені відмінності у мікроРНК-1-опосередкованому впливі одного з ключових регуляторів гіпертрофії серця – IGF1 – при терміновій, сталій та дизрегульованій гіпертрофії серця у щурів. Встановлено тісну асоціацію експресії білка IGF-1 та пов'язаних з ним білків Akt, HSP60, SERCA2 з розвитком термінової гіпертрофії міокарда. Вперше показано, що стала гіпертрофія міокарда у щурів лінії SHR асоційована з пригніченням реакції IGF1-залежних та регуляторних шляхів на прогіпертрофічний стимул. Автором вперше продемонстровано прогресивне наростання дефіциту структурного білка дистрофіну в динаміці розвитку ГМ. Вперше виявлено порушення мікроРНК-1-залежної регуляції експресії IGF-1 при сталій гіпертрофії, при старінні,



що може бути причиною дизрегуляторних структурних та функціональних змін в гіпертрофованому міокарді.

**Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.** Результати дисертаційної роботи Лапікова-Бригінської Тетяни Юріївни в першу чергу мають фундаментальний характер, оскільки розкривають нові молекулярно-генетичні механізми функціональних і структурних змін при ГМ на різних стадіях її розвитку, зокрема IGF-1-залежні механізми та їх регуляцію мікроРНК-1. Робота обґрунтовує можливості зворотнього розвитку гіпертрофії серця і ризику ремоделювання міокарда і серцевої недостатності. Результати роботи розширюють існуючі уявлення щодо вікових особливостей IGF-1-залежних механізмів розвитку ГМ.

Отримані результати мають практичне значення щодо перспективи їх використання в спортивній, екстремальній медицині та кардіології, оскільки охарактеризовані в роботі механізми розвитку різних стадій гіпертрофії міокарда охоплюють вплив на серце різноманітних чинників, у тому числі фізичних навантажень, артеріальної гіпертензії, адренергічних стимулів, стресу, тощо

Результати дисертаційної роботи можна використовувати в навчальному процесі при підготовці лекцій чи спеціалізованих курсів з клітинного сигналювання, фізіології серцево-судинної системи, зокрема регуляції її функціонального стану біологічними молекулами, генетики та основи безпеки життєдіяльності тощо.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень і висновків, сформульованих у дисертації.** У дисертаційній роботі Т.Ю. Лапікова-Бригінської представлено фактичні дані та теоретичні узагальнення, які є власним науковим здобутком автора. Автором дуже ретельно проаналізовано сучасний стан проблеми, сформульовано напрями з досліджень ролі IGF-1 у молекулярному механізмі розвитку гіпертрофії



серця, поставлено мету і завдання. При виконанні дисертаційної роботи були використані сучасні та високоінформативні фізіологічні, генетичні, морфологічні методи дослідження (зокрема, визначення рівня експресії білків методом імуноблотингу, метод полімеразно-ланцюгової реакції у реальному часі, метод зворотної транскрипції, електронна мікроскопія), що дозволило автору отримати нові дані на кількох рівнях: молекулярному, клітинному, органному. Фактичний матеріал отримано на достатній кількості тварин і відтворюваних експериментів. У роботі використані коректні сучасні методи статистичної обробки даних, що дало можливість автору сформулювати обґрунтовані висновки стосовно ролі IGF-1 в молекулярно-генетичних механізмах розвитку ГМ у дорослих і старих щурів ліній Wistar та SHR.

Тобто, автором проведено дослідження на високому науковому та методичному рівні. Вибрані методики різнопланові, сучасні та дозволяють досягнути мети дослідження, що гарантує достовірність отриманої наукової інформації. Крім того, достовірність результатів та висновків роботи забезпечена репрезентативністю дослідних груп, аргументованістю вибору об'єкта дослідження, використанням сучасних методів статистичного аналізу. Все це забезпечило високу ступінь обґрунтованості та достовірності основних положень і висновків, сформульованих у дисертації.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.** Основні наукові положення дисертації, які виносяться на захист, повною мірою викладені в опублікованих автором 18 наукових працях, у тому числі 7 статтях у фахових наукових журналах, а також 11 тезах доповідей, в тому числі 8 – на зарубіжних конференціях. Матеріали дисертації були достатньо оприлюднені на міжнародних наукових форумах.

**Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату і основних положень дисертації.** Дисертаційна



робота Лапікова-Бригінської Тетяни Юріївни викладена на 148 сторінках друкарського тексту і оформлена відповідно до існуючих вимог щодо оформлення дисертацій. Рукопис побудований за класичною схемою і містить анотацію, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальненню результатів, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 57 рисунками.

В анотації представлено короткий зміст роботи (українською та англійською мовами) і перелік публікацій за темою дисертації.

У вступі обґрунтована актуальність теми дисертаційної роботи, показано зв'язок роботи з науковими темами Інституту фізіології імені О.О.Богомольця, сформульована мета та завдання дослідження, визначено об'єкт і предмет дослідження, наведено перелік використаних методів дослідження зі стислою конкретизацією необхідності їх застосування, окреслена наукова новизна, теоретична та практична цінність отриманих результатів, наведено особистий внесок здобувача та дані щодо апробації результатів дослідження та їх публікації.

Огляд літератури (розділ 1 дисертації) є інформативним, повним, грамотно і цікаво викладеним. В ньому, зокрема, наведено дані літератури щодо сучасних уявлень механізмів розвитку ГМ, змін існуючих сигнальних шляхів останньої та можливої ролі IGF-1 у цьому процесі, охарактеризовано вікові зміни функціонування міокарда, сигнальних шляхів та вмісту IGF-1. Підсумком огляду є висновок про необхідність досліджень впливу IGF-1 на процес розвитку гіпертрофії серця в динаміці експерименту.

В розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» описана експериментальна модель гіпертрофії серця, а також наведено методики, за допомогою яких вирішувались поставлені завдання дослідження, зокрема методика визначення параметрів кардіодинамічних показників *in vivo*,



морфометричні та морфологічні методи дослідження, визначення рівня експресії білків методом імуноблотингу; методи виділення РНК з тканин серця, а також зворотна транскрипція та полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі. Обрані автором методики є адекватними, сучасними, інформативними і охоплюють різні функціональні рівні, а дані, які отримані за їх допомогою, доповнюють і пояснюють одне одного.

Розділ 3 містить результати власних досліджень, що присвячені змінам кардіогемодинаміки, морфології серця дорослих щурів лінії Wistar при ізопротеренол-індукованій терміновій гіпертрофії, а також у щурів лінії SHR при сталій гіпертрофії. Визначено рівні експресії генів IGF-1, miRNA1 та білків IGF-1, Akt, SERCA2, HSP60, дистрофіну.

У розділі 4 власних досліджень представлені дані щодо змін кардіогемодинаміки, морфології серця щурів лінії SHR віком 18 міс при дизрегульованій гіпертрофії міокарда, індукованій збільшеним постнавантаженням на серце, у порівнянні з щурами віком 6 міс і щурами лінії Wistar аналогічного віку. Досліджено рівні експресії мікроРНК-1 та білка IGF-1.

У заключному п'ятому розділі автором проведено ретельний аналіз і обговорення результатів власних досліджень, співставляючи їх з даними літератури. Важливо, що цей розділ поділений на окремі підрозділи, що значно полегшує сприйняття викладеного матеріалу. Послідовне і логічне обговорення отриманих результатів дозволило Тетяні Юріївні зробити в подальшому аргументовані висновки.

Висновки, що зроблені автором по результатам роботи, обґрунтовані, сформульовані достатньо чітко, переконливо, логічно пов'язані з результатами досліджень, повністю відповідають завданням дисертаційної роботи та відображають її основні результати.

Зміст автореферату повною мірою відображає структуру та відповідає основним положенням дисертації.



**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.** Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог ДАК МОН України. Вона має добре продуманий дизайн і гарно проілюстрована. Проте в процесі ознайомлення зі змістом дисертації та автореферату виникли деякі зауваження:

1. В авторефераті деякі рисунки оформлені некоректно, зокрема на рис 4,5,6,9,10 відсутні позначення, про які йдеться у підписах; у підпису до рисунку 9 відсутнє пояснення щодо окремих видів клітин.

2. У розділі «Матеріали і методи дослідження» не вказана стаття тварин, а також світловий режим, при якому проводили експерименти.

3. В узагальнюючому висновку огляду літератури не достатньо окреслено перелік питань, які потребують подальшого дослідження і які є підґрунтям для проведення власних досліджень.

4. У списку літератури замало посилань на роботи вітчизняних авторів.

При аналізі дисертаційної роботи виникли питання, які потребують уточнення і на які хотілося б почути відповідь дисертанта:

1. У своїй роботі Ви описуєте термінову та сталу гіпертрофію міокарду. Чи є цей поділ загальноприйнятим?

2. Чи існують статеві особливості розвитку гіпертрофії серця у тварин? Чи може висновок щодо ролі IGF-1 у молекулярно-генетичних механізмах розвитку ГМ мати значення і для тварин-самиць?

3. Чи пов'язуєте Ви вікові відмінності розвитку гіпертрофії серця у щурів лише з особливостями сигнальних шляхів за участі IGF-1? Чи може мати значення у таких змінах зменшення при старінні вмісту СТГ, який, як відомо, є регулятором цього фактору і функціонує з ним у тісній взаємодії.

Відзначені зауваження та поставлені запитання не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Тетяни Юріївни, мають лише дискусійний або уточнюючий характер.



### Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Лапікова-Бригінської Тетяни Юріївни «Роль інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF-1) у молекулярно-генетичних механізмах розвитку гіпертрофії міокарда», яка подана до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.198.01 в Інституті фізіології імені О.О. Богомольця НАН України на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13- фізіологія людини і тварин, є самостійним, оригінальним, завершеним науковим дослідженням. За своєю актуальністю, науково-методичним рівнем досліджень, науковою новизною, теоретичною і практичною цінністю результатів, обґрунтованістю висновків, якістю публікацій представлена дисертаційна робота відповідає вимогам п.11 Постанови Кабінету Міністрів України «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» від 24.07.2013 року №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015р. і № 1159 від 30.12.2015р.), Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Тетяна Юріївна Лапікова-Бригінська заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин.

Офіційний опонент  
Завідувачка лабораторії  
експериментального моделювання  
відділу клітинних та тканинних  
технологій Державної установи  
«Інститут генетичної та регенеративної  
медицини НАМН України»,  
доктор медичних наук, с.н.с.



І.Ф.Лабунець

