

ВИСНОВОК

наукового керівника,

доктора медичних наук, старшого наукового співробітника

Портниченко Алли Георгіївни

на дисертаційну роботу **Алієва Руфата Бахтіяр огли**

«Лептинзалежні механізми мітохондріальної дисфункції при коморбідному перебігу запалення в легенях та метаболічних розладів»,

виконану на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 Медицина

Здобувач Алієв Руфат Бахтіяр огли протягом навчання в аспірантурі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за спеціальністю 222 «Медицина» в повному обсязі виконав належну освітньо-наукову програму, проявив себе як наполегливий, відповідальний молодий вчений, старанний дослідник, комунікабельний співробітник, здатний до ефективної праці в команді та самостійних теоретичних розробок. Незважаючи на форс-мажорні обставини 2019-2023 років, поєднував навчання в заочній аспірантурі та практичну діяльність як лікаря та зміг у несприятливих умовах завершити підготовку дисертаційної роботи.

Під час підготовки в аспірантурі Р.Б. Алієв набув достатнього рівня знань, умінь і навичок відповідно до восьмого рівня Національної рамки кваліфікацій, а саме, оволодів концептуальними та методологічними знаннями в галузі патофізіології, спеціалізованими методами досліджень в цій галузі, необхідними для розв'язання значущих проблем у сфері професійної діяльності, розширення та переоцінки вже існуючих знань і професійної практики, а також навичками планування і реалізації наукового дослідження з дотриманням належної академічної доброчесності, проведення критичного аналізу та оцінки одержаних результатів. Завдяки численним виступам на наукових форумах Р.Б. Алієв набув уміння вільного спілкування у сфері наукових та експертних знань з колегами і широкою науковою спільнотою, знає кілька іноземних мов і використовує академічну українську та англійську мови у професійній діяльності та дослідженнях. Р.Б. Алієв є зрілим фахівцем, демонструє авторитетність, високий ступінь самостійності, академічну та професійну доброчесність, спрямований до розвитку нових ідей у професійній та науковій діяльності, а також саморозвитку та самовдосконалення.

Актуальність дисертаційної роботи визначається недостатнім вивченням патогенетичних механізмів обтяження патологічного процесу та зростання смертності при коморбідному перебігу пневмонії та метаболічних розладів, властивих для метаболічного синдрому, який набув епідемічного поширення. Незважаючи на визнання участі лептину в патогенезі як метаболічних розладів,

так і запалення, його роль в порушенні енергетичного метаболізму на рівні мітохондрій потребує висвітлення, що обумовило мету та завдання дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: дисертаційна робота виконана в рамках 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).

Метою дослідження було встановити роль лептинзалежної регуляції у порушеннях функції мітохондрій при ЛПС-індукованому запальному процесі в легенях на тлі експериментальних метаболічних розладів. Завданнями роботи було: розробити експериментальну модель коморбідного перебігу запального процесу на тлі інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу (ЦД2); визначити морфологічні прояви мітохондріальної дисфункції при ЛПС-індукованому запаленні в легенях на тлі інсулінорезистентності та ЦД2; охарактеризувати метаболічні прояви перебігу ЛПС-індукованого запального процесу на тлі інсулінорезистентності та ЦД2; встановити зміни функції мітохондрій і лептинзалежні механізми регуляції енергетичного метаболізму при коморбідному перебігу запального процесу в легенях та метаболічних порушень.

Наукова новизна одержаних результатів. При виконанні дисертаційної роботи розроблено експериментальну модель коморбідного перебігу у щурів ЛПС-індукованого запального процесу на тлі інсулінорезистентності, викликаній вживанням високожирової дієти, та цукрового діабету 2 типу. Вперше встановлено, що ЛПС-індуковане запалення в легенях на тлі інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу характеризується прогресивними порушеннями ультраструктури аерогематичного бар'єру легень, газообміну, структури і функції мітохондрій, параметрів вуглеводного і ліпідного метаболізму. Охарактеризовано порушення енергетичного метаболізму на рівні мітохондрій, а саме, пригнічення мітохондріального дихання при запальному процесі в легенях, зменшення спряження окиснення і фосфорилування при використанні різних метаболічних субстратів, що може призводити до нестачі АТФ. При запаленні на тлі інсулінорезистентності виявлено компенсаторне відновлення процесів окиснення на комплексах I і II електронтранспортного ланцюга мітохондрій, а при коморбідному перебігу з ЦД2 – поглиблення порушень енергетичного метаболізму. Вперше охарактеризовано порушення лептинзалежних механізмів регуляції енергетичного метаболізму при ЛПС-індукованому запальному процесі в

легенях на тлі метаболічних розладів, встановлено гальмівну рецепторопосередковану функцію лептину на мітохондріальне дихання в нормі і при моделюванні інсулінорезистентності при використанні різних метаболічних субстратів. Виявлено, що ЛПС-індуковане запалення супроводжується зростанням експресії лептину в легенях і печінці і водночас редукцією лептинзалежної регуляції швидкості окисного фосфорилування на комплексі I, а при інсулінорезистентності – на комплексах I і II електрон-транспортного ланцюга мітохондрій при зменшенні експресії лептину і лептинових рецепторів.

Робота має вагомe **теоретичне і практичне значення**. Встановлено механізми, що сприяють нестачі енергетичного метаболізму і, внаслідок цього, обтяженню патологічного процесу при коморбідному перебігу запалення в легенях і метаболічних розладів. Це надає підстави для розробки патогенетичних методів лікування, спрямованих на компенсацію енергетичного метаболізму, зменшення мітохондріальної дисфункції і покращення прогнозу у пацієнтів з коморбідною патологією. Одержані результати можуть використовуватися в науковій, освітній сфері, клінічній медицині, що підтверджується 2 актами впроваджень у діяльність кафедр медичних університетів.

Обґрунтованість наукових положень роботи не викликає сумнівів. Використано сучасні і відповідні до поставлених завдань методи експериментальних досліджень, результати належним чином проаналізовані і зроблено відповідні висновки. При виконанні роботи опрацьовано 266 літературних джерел за темою дисертаційної роботи, в тому числі, 241 латиницею. Усі результати дослідження, що виносяться на захист, отримані особисто здобувачем, ідеї та елементи наукових праць інших науковців, цитати супроводжуються належними посиланнями на авторів та джерела інформації.

Одержані результати **опубліковані** у 4 статтях, в тому числі двох – представлених у міжнародних базах даних Scopus і Web of Science, і 18 тезах доповідей, апробовані на 20 вітчизняних і закордонних наукових форумах високого фахового рівня. Особистий внесок здобувача у роботи, опубліковані у співавторстві, наведено у тексті дисертації. Публікації здобувача відповідають вимогам до опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 1220 від 23 вересня 2019 року.

Як науковий керівник, засвідчую, що при виконанні дисертаційної роботи не було порушень **академічної доброчесності** з боку Р.Б. Алієва або співавторів його публікацій.

Дисертація Алієва Р.Б. повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, та вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Дисертаційна робота ставить дискусійні питання щодо можливої ролі мітохондрій у підтриманні енергетичного метаболізму при різних умовах харчування та застосуванні фармакологічних препаратів, що суттєво впливають на метаболізм, зокрема, статинів. В якості зауваження можна зазначити деяку незбалансованість огляду літератури, в якому більш значне місце відведено метаболічному синдрому, і меншу увагу приділено механізмам запалення та функціям мітохондрій. Проте ці недоліки не впливають на теоретичну та практичну цінність роботи.

З урахуванням наведеного вище вважаю, що дисертація **Алієва Руфата Бахтіяр огли** на тему «**Лептинзалежні механізми мітохондріальної дисфункції при коморбідному перебігу запалення в легенях та метаболічних розладів**», виконана для здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною кваліфікаційною науковою працею, повністю відповідає встановленим вимогам та може бути представлена до проведення попередньої експертизи.

Науковий керівник
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник,
завідувач відділу гіпоксії
Інституту фізіології
ім. О.О. Богомольця НАН України

Алла ПОРТНИЧЕНКО

