

ВІДГУК ОФІЦІЙНОЇ ОПОНЕНТКИ,
докторки медичних наук, професорки кафедри внутрішньої медицини №2
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького,
Радченко Олени Мирославівни
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»,
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії до разової
спеціалізованої вченої ради ID 4511 в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця
НАН України за спеціальністю 222 «Медицина» галузі 22 «Охорона здоров'я»

Актуальність обраної теми

Метаболічний синдром визнаний хронічною пандемією сучасного людства, що змінює та суттєво обтяжує перебіг інших хвороб, зокрема, кардіореспіраторних, які займають провідні місця у структурі захворюваності та смертності. Особлива увага до проблеми впливу метаболічного синдрому на запалення легеневої тканини була прикута з часу пандемії нової вірусної інфекції ковід-19, яка на фоні метаболічного синдрому характеризувалась надзвичайною агресивністю та високою летальністю (Harsha Dissanayake, 2023). Патогенетичною основою метаболічного синдрому вважають інсулінорезистентність та активацією синтезу прозапальних цитокінів, які викликають та підтримують тривале мляве запалення, зумовлюють ендогенну інтоксикацію, окисний стрес та ще більше посилюють метаболічні порушення, замикаючи хибне коло патогенезу коморбідних хвороб. Одним з основних адипокінів, залучених до розвитку метаболічного синдрому, є лептин, регуляторний ефект якого досліджений недостатньо. Провідну роль у патогенезі як метаболічного синдрому, так і запалення, енергетичного балансу, окиснення відіграє дисфункція мітохондрій, роль та значення якої дотепер залишаються описаними у науковій літературі поверхово. Тому дисертаційна робота, присвячена вивченню лептин-залежних механізмів мітохондріальної дисфункції за умов коморбідного перебігу запалення в легенях та метаболічних розладі, є вкрай актуальним, своєчасним та доцільним дослідженням.

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» №ДР 0116U004474 (2017-2019 рр.) та «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» №ДР 0119U103909, (2020-2023 рр.), співвиконавцем яких був аспірант.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, теоретичне та практичне значення

Автором дисертаційного дослідження було отримано цілий ряд нових або поглиблених уточнених даних щодо значення ролі та порушення лептинзалежних

механізмів регуляції ліпополісахарид (ЛПС)-індукованого запального процесу в легенях на тлі інсулінорезистентності або цукрового діабету 2 типу (ЦД2).

Теоретичне значення має встановлення гальмівної функції лептину на мітохондріальне дихання, що показано як у нормі, так і в умовах змодельованої інсулінорезистентності з використанням різних метаболічних субстратів. Виявлено, що ЛПС-індуковане запалення супроводжувалося зростанням експресії лептину в легенях і печінці, а також редукцією лептинзалежної регуляції швидкості окисного фосфорилування на комплексі I, а за умов інсулінорезистентності – на комплексах I і II електрон-транспортного ланцюга мітохондрій.

Практичне значення дослідження забезпечено тим, що автором було встановлено патогенетичні механізми дефіциту енергетичного балансу: порушення ультраструктури аерогематичного бар'єру легень, дефекти газообміну, зміни структури і функції мітохондрій, поглиблення порушень вуглеводного і ліпідного метаболізму. Отримані результати дають підстави для розробки нових методів лікування, спрямованих на компенсацію енергетичного метаболізму, зменшення мітохондріальної дисфункції і покращення прогнозу у пацієнтів з тяжкою коморбідною патологією. Крім того, важливе значення має розроблена автором експериментальна модель поєданого перебігу метаболічного синдрому та запалення у легеневої тканині.

Результати дослідження впроваджені в освітній процес Донецького медичного університету, а також можуть використовуватись у фундаментальних теоретичних та практичних розробках у галузях патологічної та нормальної фізіології, патологічної анатомії, клінічної біохімії та у клінічній медицині для вибору патогенетичних ланок лікування зазначених коморбідних станів.

Обґрунтованість і достовірність отриманих наукових результатів

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертаційній роботі Алієва Р., є достовірними та обґрунтованими. Вони забезпечені достатньою кількістю (n=144) експериментальних тварин - дорослих щурів-самців лінії Вістар, базуються на адекватному методологічному підході з використанням сучасних інформативних лабораторних (тест толерантності до інсуліну та глюкометрія, ліпідний профіль) та й таких чутливих інструментальних, як визначення параметрів дихання та газообміну у експериментальних тварин, дихальна функція мітохондрій печінкової тканини та параметри споживання ними кисню, лептинзалежна регуляція їхніх функцій, електронна мікроскопія легеневої та печінкової тканини з оцінкою морфо- та стереометричних характеристик мітохондрій) методів дослідження.

Усі експериментальні дослідження здійснювалися з дотриманням етичних та законодавчих вимог при виконанні наукових робіт з використанням експериментальних тварин, що підтверджено висновком комісії з питань біоетики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця.

Висновки відображують результати власних досліджень, зумовлюють наукову новизну, теоретичну і практичну значимість дисертаційної роботи.

Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації

Робота викладена на 143 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 105 стор.) та складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів

дослідження, одного розділу з описом власних досліджень та результатів, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних 266 джерел, з них більшість латиницею; додатків.

У вступі автор подає актуальність, зв'язок дисертації з науковими програмами, мету, завдання, наукову новизну, апробацію, публікації, а також обсяг і структуру дисертаційної роботи. **Огляд літератури** у 3 підрозділах описує епідеміологію метаболічного синдрому та сучасні концепції механізмів його розвитку (1.1), особливості ендокринної активності адипозної тканини при метаболічних розладах (1.2), перебіг та механізми запальних процесів при метаболічному синдромі (1.3).

У розділі 2 «**Матеріали і методи дослідження**» описані засади моделювання інсулінорезистентності, ЦД2, системного запалення в експериментальних тварин та використані фізіологічні, біохімічні, морфологічні та молекулярні методи досліджень та статистичний аналіз отриманих даних.

Розділ 3 «**Результати досліджень**» складається з 3 підрозділів. У першому з них наведені характеристики і добір параметрів розробленої експериментальної моделі коморбідного перебігу запального процесу на тлі інсулінорезистентності та ЦД2. У другому підрозділі описані морфологічні прояви мітохондріальної дисфункції за умов ЛПС-індукованого запалення на тлі інсулінорезистентності та ЦД2. Третій підрозділ містить результати визначення стану вуглеводного і ліпідного метаболізму та енергетичного балансу за умов змодельованого ЛПС-індукованого запального процесу на тлі інсулінорезистентності та ЦД2 (3.3.1); опис змін експресії лептину та його рецепторів у тканинах легень і печінки за цих умов (3.3.2), а також характеристику особливостей регуляторного впливу лептину *in vitro* на функції мітохондрій (3.3.3).

В розділі «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» дисертант пояснює виявлені факти і положення, порівнює власні отримані результати з даними літератури, підводить підсумок дослідженню. Робота завершується 7 висновками, які відображають результати досліджень, є логічними і чіткими, відповідають поставленим завданням.

Повнота оприлюднення та публікації результатів дисертації

За темою дисертації опубліковано 18 праць, з них 2 статті у наукометричних базах Scopus та Web of Science, 2 статті у фахових наукових виданнях України та 14 тез доповідей у матеріалах конференцій, конгресів та з'їздів, у тому числі у Німеччині та Австрії.

Особистий внесок здобувача

Спільно з науковим керівником визначені ключові напрямки, мета і завдання дослідження, дизайн, обрані методи дослідження, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Автор самостійно проаналізував сучасну наукову літературу, приймав участь у проведенні усіх досліджень, здійснив первинну обробку результатів досліджень, сформував електронну базу даних, статистично опрацював результати. Разом із співавторами написав та оформив наукові публікації. Запозичень ідей співавторів не було.

Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Проведена уповноваженим органом Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України і показала відсутність ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації; текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним на 95% та не містить порушень академічної доброчесності, про що видана довідка встановленого зразку.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація відповідає паспорту спеціальності «Медицина» і профілю одноразової спеціалізованої вченої ради.

Зауваження та питання

У тексті дисертаційної роботи наявні граматичні, стилістичні та пунктуаційні помилки. Є зауваження до форматування (напр., у назвах розділів, таблиць, рисунках не слід використовувати аббревіатури; процент пишеться окремо від числа; після назв підрозділів, малюнків має бути пробіл, крапка після назв рисунків не ставиться, тощо). Вважаю більш доцільним було би не збирати усі результати власних досліджень в один розділ по суті без назви з трьохрівневим поділом, а зробити як мінімум три окремих розділи, які би відповідали поставленим завданням та висновкам (напр., Розділ 3 - Розробка експериментальної моделі коморбідного перебігу запального процесу на тлі інсулінорезистентності та ЦД2; Розділ 4 - Морфологічні прояви мітохондріальної дисфункції при ЛПС-індукованому запаленні в легенях на тлі інсулінорезистентності та ЦД2; Розділ 5 - Механізми регуляції енергетичного метаболізму при коморбідному перебігу запального процесу в легенях та метаболічних порушень з 4 підрозділів). Підсумки підрозділів в тексті наведені, однак їх доцільніше було би виділити словом «Резюме».

Проте, наведені зауваження не стосуються суті та методології роботи та не зменшують її наукового і практичного значення. У плані наукової дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні питання.

1. Чи можна вважати виявлене вами зменшення швидкості окисного фосфорилування на комплексах електронтранспортного ланцюга мітохондрій універсальним механізмом регулювальної дії лептину чи існують інші?
2. Якою мірою результати, отримані за умов експериментального інтраперитонеального введення ліпополісахариду бактерій *E.coli* щурам з метаболічними порушеннями та стрептозотоцин-індукованим ЦД, можна транслювати на перебіг пневмонії за умов метаболічного синдрому та ЦД2 у пацієнтів?

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Алієва Руфата Бахтіяр огли «Лептинзалежні механізми мітохондріальної дисфункції при коморбідному перебігу запалення в легенях та метаболічних розладів», подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною науковою працею, що вирішує актуальну задачу встановлення ролі лептинзалежної регуляції у

мітохондріальній дисфункції за умов коморбідного перебігу запалення та метаболічних розладів.


За актуальністю, методичним рівнем виконання, новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в публікаціях дисертаційна робота відповідає вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.2017 “Про затвердження вимог до оформлення дисертації” та Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 “Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії”, а її автор – Алієв Руфат Бахтіяр огли - заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 “Медицина”.

Офіційна опонентка:

докторка медичних наук,
професорка кафедри внутрішньої медицини №2
ЛНМУ імені Данила Галицького

Олена РАДЧЕНКО



Підпис 

Засвідчую М. Алієв Руфат Бахтіяр огли

Провідний фахівець
відділу кадрів
ЛНМУ імені Данила Галицького