

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора біологічних наук, професора Коваленка Станіслава Олександровича на дисертаційну роботу **Завгороднього Миколи Олеговича «Перебудова зовнішнього дихання і енергетичного метаболізму у щурів при гіпоксії та інсулінорезистентності»** подану на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – Біологія, за спеціальністю 091 – Біологія.

Разова спеціалізована вчена рада ID 4664

1. Актуальність обраної теми

Інсулінорезистентність як невід'ємний компонент цукрового діабету II типу, метаболічного синдрому та передчасного старіння є однією із найрозповсюдженіших причин смертності людства за даними ВООЗ. Тому вивчення причин виникнення інсулінорезистентності та пошук нових методів її корекції є пріоритетним завданням для фізіології та медицини. Мітохондрії – ключові органели, залучені у споживання кисню та продукцію енергії. Як відомо, при інсулінорезистентності пригнічується мітохондріальне дихання, і, як наслідок, продукція енергії за участі кисню. Гіпоксія – потужний фактор впливу на організм, включаючи усі рівні його організації. Залежно від характеру впливу гіпоксія може виступати як ушкоджуючим фактором, так і стимулятором до регенерації або перебудови метаболізму. Будь-які регуляторні процеси пов'язані зі зміною внутрішньоклітинного кальцію. Зв'язок між інсулінорезистентністю, споживанням кисню і генерацією активних форм кисню та гіпоксією нині окреслюється як пошкоджувальний. З іншого боку, інтервальна гіпоксія може виступати коригувальним чинником при ушкодженні печінки внаслідок її жирового переродження. Одностайної думки щодо впливу гіпоксії за умов резистентності до інсуліну та ролі кальцієвих механізмів у відповіді організму на гіпоксію за умов інсулінорезистентності на сьогодні немає. Тому дисертаційна робота Завгороднього М.О. є актуальною, та розв'язує наявну фізіологічну проблему: характеризує перебудову патерну дихання і газообміну та споживання кисню мітохондріями за умов

інсулінорезистентності, вплив гіпоксії при інсулінорезистентності та залучені у регуляцію даних процесів кальцієві механізми.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Наукові дослідження були виконані здобувачем у відділі гіпоксії інституту фізіології ім. О.О. Богомольця в рамках відомчих тем НДР відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України: «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» (номер державної реєстрації 0119U103909, 2020-2023 рр.) і за цільовою програмою «Підтримка пріоритетних для держави наукових досліджень і науково-технічних (експериментальних) розробок відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України за Постановою НАН України № 339 від 18.12.2019 (державний реєстраційний номер роботи 0120U001281).

3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації

Достовірність отриманих у дисертаційній роботі Завгороднього М.О. наукових результатів цілком забезпечується вдалою організацією та процедурою проведених досліджень, логічно підібраними і застосованими у роботі об'єктивними інструментальними методиками, адекватними до об'єкта, предмета, мети і завдань дослідження. Завгородній М.О. під керівництвом доктора медичних наук Портніченка Володимира Ілліча чітко окреслив мету та завдання дослідження. Варто відмітити, що завдання дослідження, положення наукової новизни і висновки дисертації є взаємопов'язаними логічно. Основні етапи виконання дисертації здійснені автором самостійно.

Таким чином, дисертаційна робота Завгороднього М.О. є оригінальною науковою працею, виконаною на належному теоретичному та методичному рівнях. Робота має послідовну та логічну структуру і є комплексним та завершеним науковим дослідженням. Зміст роботи свідчить про високий рівень

компетентності автора.

4. Достовірність основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, проведених наукових досліджень та одержаних результатів.

Сформульовані Завгороднім М.О. основні наукові положення та висновки ґрунтуються на використанні адекватних щодо поставлених завдань методів дослідження, таких як: пневмотахографія та маспектрографія, полярографія за Чансом і Вільямсом, спектрофотометрія та електронна мікроскопія, параметричні та непараметричні статистичні методи обробки результатів досліджень. Це дозволило провести кваліфіковані адекватні поставленим задачам вимірювання і отримати достовірні фактичні дані.

Перераховане вище дає підставу оцінити отримані результати, основні наукові положення та висновки досліджень Завгороднього М.О. як достовірні.

Робота із піддослідними тваринами проводилась у відповідності до загальноприйнятих біоетичних вимог.

5. Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів.

У дисертаційній роботі Завгороднього М.О. сформульовано та обґрунтовано ряд положень, висновків і пропозицій, які відзначаються науковою новизною та мають практичну спрямованість. Наукові положення сформульовані автором самостійно та відображають особистий внесок дисертанта у розвиток біологічної науки.

Вперше встановлено особливості вентиляторної перебудови за умов інсулінорезистентності на тлі блокади повільних кальцієвих каналів. Встановлено, що вплив гіпоксії на щурів з інсулінорезистентністю, викликану високожировою дієтою, на відміну від щурів без інсулінорезистентності, викликає збільшення енергетичного метаболізму, внаслідок чого

спостерігається перебудова патерну дихання, зростає вентиляція легень і робота всієї системи транспорту кисню. При інсулінорезистентності, змодельованій вживання високожирової дієти, спостерігається посилене використання жирових субстратів, про що свідчить зниження дихального коефіцієнту і зростання мітохондріального окиснення жирів.

Також показано, що кальцієві механізми залучені у регуляцію мітохондріального дихання при перемиканні метаболізму печінки на жирові субстрати окиснення за умов нормоксії і гіпоксії. Гіпоксія посилює ефект блокади повільних кальцієвих каналів на енергетичний метаболізм в печінці при інсулінорезистентності. Блокада кальцієвих каналів при високожировій дієті нормалізує про- та антиоксидантний гомеостаз у печінці інсулінорезистентних щурів як в нормоксичних умовах, так і при гіпоксії.

6. Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати у дисертаційній роботі Завгороднього М.О., перш за все, мають теоретичне значення для розуміння процесів регуляції зовнішнього дихання та енергетичного метаболізму печінки при гіпоксії та інсулінорезистентності. Результати дисертаційної роботи можуть бути використанні при написанні освітньої та методичної літератури навчальних закладів медичного та біологічного профілю.

Відомості про залежність енергетичного метаболізму та про- і антиоксидантного балансу в печінці від кальцієвих механізмів при інсулінорезистентності та гіпоксії можуть бути використані для пошуку нових терапевтичних підходів у лікуванні інсулінорезистентності та жирового переродження печінки. Відомості про збільшення рівня енергетичного метаболізму при впливі гіпоксії за умов інсулінорезистентності можуть бути застосовані у профілактиці метаболічного синдрому. Високожирова дієта є перспективною для застосування у практиці підготовки спортсменів високого рівня.

7. Повнота викладу основних наукових положень, висновків та

практичних рекомендацій в опублікованих працях.

За результатами дослідження опубліковано 4 статті, 2 з яких належать до науково-метричних баз Scopus та Web of Science та інші 2 – у фахових українських наукових журналах категорії «А». Також результати опубліковано у 19 публікаціях апробаційного характеру, представлених на міжнародних наукових конференціях та обговорені на наукових зібраннях.

8. Структура дисертації.

Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку літератури та додатків. Список використаних джерел налічує 165 посилань, із них лише 7 кирилицею, інші – латиницею. Загальний обсяг дисертації складає 132 сторінки, що відповідає вимогам МОН.

У першому розділі – «Огляд літератури» – дисертантом проаналізовано механізми виникнення інсулінорезистентності, регуляції зовнішнього дихання і окиснювальної функції мітохондрій у інсулін-залежних тканинах та вплив блокади повільних кальцієвих каналів на функцію зовнішнього дихання.

В цілому, в огляді літератури докладно викладено сучасні уявлення про енергетичний обмін та дихання, критично проаналізовані публікації більшістю за останні 10-15 років, які стосуються висвітлених питань.

Другий розділ – «Матеріали і методи» – описує відбір експериментальних тварин (n=50), схему проведених досліджень та використані методичні підходи для розвитку у піддослідних тварин інсулінорезистентності, відтворення впливу гіпоксії та блокади кальцієвих каналів L-типу, досліджень про- та антиоксидантного балансу та ультраструктури тканин печінки і легень.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакету прикладних програм GraphPad Prism 8, застосовували метод двофакторного і трьохфакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) із post-hoc аналізом за допомогою тесту Тукі.

У третьому розділі – «Результати» – наведено і описано дані показників зовнішнього дихання, енергетичного метаболізму та про- і антиоксидантного

балансу печінки, а також ультраструктури печінки та легень у щурів при відтворенні інсулінорезистентності, гіпобаричної гіпоксії та блокади повільних кальцієвих каналів. Результати представлені на 8 групах піддослідних тварин.

Четвертий розділ містить обговорення отриманих результатів і проміжні висновки для кожної із піддослідних груп. Автор обережно полемізує із даними літератури, роблячи неупереджені висновки про зміни зовнішнього дихання і окиснювальної функції мітохондрій. Особливості морфології тканин печінки і легень у обговоренні автором при цьому висвітлені не достатньо.

На основі проведених досліджень дисертант формулює 4 великі висновки, які відповідають поставленим завданням та повною мірою відображають результати роботи. Рівень викладення та аналізу матеріалу в цих розділах вказує на належний рівень фахової підготовки дисертанта.

9. Зауваження до дисертаційної роботи.

Оцінюючи в цілому дисертаційне дослідження позитивно, слід зазначити, що серйозних недоліків, що ставлять під сумнів одержані дисертантом основні висновки, дисертаційна робота не містить. Втім, в роботі наявні деякі моменти дискусійного характеру.

1. В роботі присутні помилки та недоліки орфографічного та стилістичного характеру(наприклад – у терміні «пневматахографія»)
2. Хотілось б отримати відповідь на запитання чи є перебудова патерну дихання у щурів з інсулінорезистентністю за умов гіпоксії більш прогностично позитивною ніж у щурів без інсулінорезистентності.
3. У пункті «теоретичне та практичне значення роботи» відзначається, що високожирова дієта є перспективною для застосування в практиці підготовки спортсменів високого рівня? У спортсменів яких видів спорту, в який період підготовки, за рахунок яких механізмів?
4. Середня маса тварин (330 грам) суттєво відрізняється від показників маси щурів також віку за показниками літератури. Чим це обумовлено?

5. У висновку 2 констатується, що дихальний коефіцієнт знижується у інсулінорезистентних щурів на 40 % відносно групи тварин без впливу гіпоксії. Яким був дихальний коефіцієнт при цьому, які механізми в його формуванні задіяні?

Викладені зауваження та запитання не носять принципового характеру, не знижують позитивної оцінки дисертації у цілому, а також розроблених автором основних наукових положень, висновків та одержаних результатів проведених досліджень.

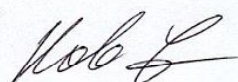
10. Загальний висновок.

Дисертаційна робота Завгороднього Миколи Олеговича «Перебудова зовнішнього дихання та енергетичного метаболізму у щурів при гіпоксії та інсулінорезистентності» є завершеним, оригінальним, самостійним науковим дослідженням, яке висвітлює актуальну тему і має теоретичне та практичне значення. За рівнем наукової новизни наведені у дисертаційній роботі результати відповідають вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Тема роботи, об'єкт та предмет дослідження, її зміст, а також положення та висновки відповідають спеціальності 091 – Біологія. У дисертаційній роботі містяться раніше не захищені наукові положення.

Таким чином, на підставі аналізу дисертації Завгороднього М.О. та публікацій за темою дисертації у фахових наукових виданнях можна зробити висновок, що дисертаційна робота виконана на належному теоретичному та методичному рівнях, відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 року №40 (зі змінами внесеними згідно наказом МОН України №759 від 31.05.2019 року) пп. 6, 7, 8 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 року №44 (зі змінами внесеними

згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 року №341), а її автор, Завгородній Микола Олегович, заслуговує присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія.

Офіційний опонент
доктор біологічних наук
професор кафедри спортивних дисциплін
Черкаського національного університету
імені Богдана Хмельницького



С.О. Коваленко

Підпис С.О. Коваленка засвідчую

Проректор з наукової та інноваційної
діяльності



О.В. Спрягайло