РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Завгороднього Миколи Олеговича

на тему «Перебудова зовнішнього дихання і енергетичного метаболізму у щурів при гіпоксії та інсулінорезистентності», представлену на здобуття доктора філософії у галузі «09 Біологія» за спеціальністю «091 Біологія» на спеціалізовану вчену раду ID 4664 Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця Національної академії наук України

1. Актуальність обраної теми

Інсулінорезистентність як невід'ємний компонент цукрового діабету ІІ 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. Відповідність публікацій.

Здобувачем опубліковано 4 статті, 2 з яких належать до науково-метричної бази Scopus, та 2 – в українських фахових виданнях категорії «А». Окрім цього дисертант представив результати у 19 публікаціях апробаційного характеру. Таким чином результати дисертації було висвітлено у наукових публікаціях у повному обсязі.

4. Вичерпність і повнота викладення у розділах дисертації.

Розділ **Зміст** побудовано з урахуванням усіх розділів дисертації, і його нумерація відповідає нумерації відповідних розділів та підрозділів.

Перелік умовних скорочень достатньо широкий, проте варто було додати до нього також такі терміни як ЕПР (ендоплазматичний ретикулум), ВЖК (вільні жирні кислоти), ТГ (тригліцериди), АТФ (аденозинтрифосфат), СОД (супероксиддисмутаза) та КАТ (каталаза), оскільки дані скорочення досить часто зустрічаються у тексті дисертаційної роботи.

У **вступі** автор досить детально подає актуальність теми та акцентує увагу на недостатньому висвітленні в літературі механізмів, які пояснюють зміни зовнішнього дихання і енергетичного метаболізму за умов гіпоксії при інсулінорезистентності. Наголошуючи на цьому, автор пояснює, що спонукало його до проведення даного дослідження і написання дисертації.

Виходячи з цього, у дисертації сформульовано **мету** та **завдання** дослідження. Завдання повністю відповідають поставленій меті та розкриваються у подальших розділах даної роботи. **Об'єкт** та **предмет** дослідження встановлені відповідно до мети і завдань. **Методи дослідження** є адекватними для виконання поставлених завдань і отримання об'єктивних результатів.

Наукова новизна отриманих результатів не викликає сумнівів: здобувачем описано цікаві механізми перебудови патерну дихання і газообміну у гіпоксичних умовах при інсулінорезистентності, охарактеризовано зміни енергетичного метаболізму печінки та її про- і антиоксидантного балансу, а також морфологічні особливості тканин печінки та легень за цих умов. Автором також проілюстровано роль кальцієвих механізмів у адаптації організму інсулінорезистентних щурів до гіпоксії, хоча деталі цих механізмів не є повністю розкритими та потребують подальших досліджень.

Особистий внесок здобувача у дисертаційну роботу «Перебудова зовнішнього дихання і енергетичного метаболізму у щурів при гіпоксії та інсулінорезистентності» не викликає сумнівів і є достатньо вагомим та суттєвим у межах даної наукової роботи.

Апробація результатів дисертації була достатньої мірою представлена на зарубіжних та вітчизняних конференціях із міжнародною участю, а також у фахових науково-метричних журналах. За **структурою і обсягом** дисертаційна робота повністю відповідає вимогам МОН України та має відповідну логічну структурну послідовність. В **огляді літератури** автор розглядає фізіологічні особливості розвитку інсулінорезистентності в інсулін-залежних тканинах, механізми впливу гіпоксії на різні органи і тканини та особливості регуляції зовнішнього дихання за умов нормоксії та гіпоксії. Здобувач присвячує значну частину літературного огляду молекулярним механізмам розвитку інсулінорезистентності та їх зв'язку із мітохондріальною дисфункцією. Варто відмітити, що системна відповідь організму на гіпоксію ґрунтується переважно на змінах мітохондріальної кількості та динаміки, оскільки саме мітохондрії є ключовими органелами-сенсорами кисню. Тому доречним було зробити акцент саме на дихальній функції мітохондрій, поєднавши ці дослідження із оцінкою перебудови патерну зовнішнього дихання і газообміну.

Загалом огляд літератури достатньою мірою розкриває проблематику даного дослідження, без логічних суперечностей та із належною фізіологічною інтерпретацією. Доцільними є зроблені здобувачем проміжні висновки наприкінці літературного огляду.

Розділ **матеріали і методи** містить вичерпний опис усіх методів, використаних у дослідженнях. Проте модель інсулінорезистентності (підрозділ 2.2.) вимагає більш детального опису зазначеного методу. Статистичний аналіз даних проведено із дотриманням відповідних вимог до методики проведення дослідження. Для первинної і вторинної обробки отриманих даних використано достатньо потужне програмне забезпечення та коректно підібрано інструменти варіаційної статистики, тому достовірність результатів не викликає сумнівів. Розділ **результати** при описі змін патерну зовнішнього дихання і газообміну (розділ 3.1) потребує представлення абсолютних числових значень відповідних показників, для того, щоб адекватно сприймати зміну кожного показника у % від контролю. У

заключному розділі достатньо детально обговорено отримані результати та зроблено обґрунтовані припущення про механізми відповіді на гіпоксію при інсулінорезистентності, спираючись на дані інших досліджень. Здобувач обґрунтовано полемізує із літературними джерелами та робить коректні припущення і узагальнення щодо результатів своїх власних досліджень.

Висновки побудовано відповідно до поставлених завдань. Вони відповідають меті роботи, сформовані логічно та не суперечать отриманим результатам. **Список використаних літературних джерел**, який налічує 165 найменувань, більшість з яких англійською мовою, є достатнім для теоретичного обґрунтування дисертаційної роботи. Джерела, наведені у дисертації, є сучасними – понад 80% джерел опубліковано за останні 15 років. Велика кількість фахових та авторитетних авторів у списку літератури, безумовно, підвищує якість даної роботи.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірністю положень і висновків дисертація повністю відповідає вимогам, передбаченим Порядком підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 (зі змінами і доповненнями від 3 квітня 2019 року №283 та від 23 травня 2023 року №502) пунктів 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 з постановою КабМінУ №341 від 21.03.2022), а її автор Завгородній Микола Олегович заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія.

Рецензент
доктор медичних наук, професор
провідний науковий співробітник
відділу гіпоксії
Інституту фізіології
імені О.О. Богомольця НАНУ І.М. Маньковська

«6» лютого 2024 року

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О.Богомольця
НАН України
Підпис Маньковська І.М.
Засвідчую.
Вчений секретар

КАНЦЕЛЯРІЯ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. Богомольця НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ
Ідентифікаційний код 05417093