

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора біологічних наук, професора Київського національного університету

імені Тараса Шевченка **Янчука Петра Івановича**

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

на спеціалізовану вчену раду ID 4664 Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця

Національної академії наук України

1. Актуальність обраної теми.

Дисертаційна робота Завгороднього Миколи Олеговича присвячена особливостям перебудови зовнішнього дихання та енергетичного метаболізму при гіпоксії та інсулінорезистентності. Актуальним та перспективним у даній роботі є дослідження механізмів регуляції зовнішнього дихання і окиснювальної функції мітохондрій в організмі на тлі резистентності до інсуліну за гіпоксичних умов. На сьогодні вивчення причин виникнення інсулінорезистентності та пошук нових методів її корекції є пріоритетним завданням для фізіології та медицини. Функція мітохондрій, які є ключовими органелами, залученими у споживання кисню та продукцію енергії, при інсулінорезистентності пригнічується.

Гіпоксія – потужний фактор впливу на організм, включаючи всі рівні його організації: залежно від характеру її впливу вона може виступати як ушкоджуючим чинником, так і стимулятором регенерації або перебудови метаболізму. При цьому порушення відповіді організму на гіпоксію може стати причиною розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету II типу. Будь-які регуляторні процеси пов'язані зі зміною внутрішньоклітинного кальцію, в тому числі обмін речовин у печінці. Зв'язок між інсулінорезистентністю, споживанням кисню і генерацією активних форм кисню та гіпоксією вочевидь призводить до ушкодження мітохондрій, водночас інтервальна гіпоксія може виступати коригувальним фактором при ушкодженні печінки внаслідок її жирового переродження. Блокатори повільних кальцієвих каналів на сьогодні є широкоживаними терапевтичними засобами у клінічній практиці. Кальцієві механізми при інсулінорезистентності залучені як в процеси ушкодження, так і в процеси регенерації та відновлення про- та антиоксидантного балансу.

Одноставної думки про вплив гіпоксії за умов резистентності до інсуліну та роль кальцієвих механізмів у відповіді організму на гіпоксію за умов інсулінорезистентності на сьогодні немає. Цим і обумовлена актуальність дисертаційної роботи Завгороднього М.О.

2. Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі Завгороднього М.О. сформульовано і обґрунтовано ряд положень, висновків і пропозицій, які відзначаються науковою новизною та мають теоретичну і практичну спрямованість. Здобувачем вперше встановлено, що вплив гіпоксії на щурів з інсулінорезистентністю викликаною високожировою дієтою, на відміну від щурів без інсулінорезистентності, спричиняє збільшення енергетичного метаболізму, внаслідок чого спостерігається перебудова патерну дихання, зростає вентиляція легень і робота всієї системи транспорту кисню. Таке збільшення запиту на кисень пов'язане з перемиканням енергетичного метаболізму на використання жирових субстратів, що показано, зокрема, при дослідженні мітохондріального

дихання тканин печінки. Також автором виявлено, що у регуляцію мітохондріального дихання залучені кальцієві механізми – 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. Нарешті, автором встановлено, що блокада повільних кальцієвих каналів при високожировій дієті нормалізує про- та антиоксидантний гомеостаз у печінці інсулінорезистентних щурів як у нормоксичних умовах, так і при гіпоксії.

3. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів.

Результати дисертаційної роботи Завгороднього М.О., перш за все, мають теоретичне значення для розуміння процесів регуляції зовнішнього дихання та енергетичного метаболізму печінки при гіпоксії та інсулінорезистентності. Дане дослідження може бути використане 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. Встановлений Завгороднім М.О. факт щодо збільшення рівня енергетичного метаболізму при впливі гіпоксії за умов інсулінорезистентності може бути застосовано у профілактиці метаболічного синдрому. Також варто зазначити, що високожирова дієта може бути перспективною для застосування у практиці підготовки спортсменів високого рівня.

4. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень і висновків дисертаційної роботи.

Отримані на достатній кількості тварин фактичні дані дисертаційної роботи Завгороднього М.О. є новими, а їх об'єктивність обґрунтована детальним аналізом стану досліджуваної проблеми у фізіології, теоретичними положеннями та статистичною обробкою отриманих результатів, позитивними результатами апробації основних положень дослідження та їх висвітлення у ряді опублікованих автором робіт. Дисертація відповідає спеціальності 091 Біологія. Зміст роботи висвітлює актуальну фізіологічну проблему по визначенню особливостей перебудови зовнішнього дихання і енергетичного метаболізму у щурів при гіпоксії та інсулінорезистентності.

5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

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).

6. Структура та зміст дисертації, її завершеність. Опрацьованість літературних джерел.

Загальний обсяг дисертації складає 132 сторінки з урахуванням Анотації і Додатків. У роботі представлено 6 таблиць та 31 рисунок.

Анотація дисертаційної роботи є достатньою за обсягом і відображає основні результати дослідження українською і англійською мовами. Основний текст дисертації містить всі необхідні розділи, а саме вступ, огляд літератури,

матеріали і методи, розділ з описом результатів та узагальнюючий розділ, який включає обговорення результатів і проміжні висновки, розділ висновків та список літератури із 165 найменувань, 90% з яких англійською мовою.

У **огляді літератури** детально описано сучасні уявлення про зміни при впливі гіпоксії у різних органах і тканинах та особливості регуляції функції зовнішнього дихання (підрозділи 1.1.2, 1.1.3). Широко розкриті сучасні уявлення про розвиток інсулінорезистентності у інсулін-залежних тканинах (1.2.1, 1.2.3) Здобувач підкреслює проблематику досліджень, спираючись на узагальнення наприкінці розділу огляду літератури.

Розділ 2 (матеріали і методи) містить детальний опис використаних методів. У дослідженнях було використано 50 щурів самців, що є оптимальною кількістю для такого дослідження з точки зору біоетики. Всі маніпуляції над тваринами проводились відповідно до законодавства. Дослідження отримало позитивну оцінку Комітету з біоетики Інституту фізіології імені Богомольця, як відповідні вимогам Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), та чинного законодавства України з питань охорони лабораторних тварин. Інсулінорезистентність відтворено утриманням на висококалорійній жировій дієті впродовж 14 діб із вмістом тваринних жирів у обсязі 58% від загальної калорійності корму. Вплив гіпобаричної гіпоксії відтворювався за допомогою барокамери впродовж 3 годин. Окиснювальну функцію мітохондрій досліджено полярографічним методом. Морфологічні дослідження тканин печінки та легень проведено методом електронної мікроскопії. У дисертаційній роботі застосовано сучасні методи варіаційної статистики, з використанням 2- та 3-факторного аналізу ANOVA за допомогою пакету прикладних програм GraphPad Prism 8 (США).

Третій розділ дисертаційної роботи висвітлює **результати** дослідження, детально описані у 4 підрозділах: 3.1 – перебудова зовнішнього дихання, 3.2 – зміни енергетичного метаболізму печінки, 3.3 – зміни показників про- та антиоксидантного балансу у тканині печінки, 3.4 – зміни ультраструктури

тканин легень та печінки. Варто зауважити, що у розділі 3.1. бажано було б додатково висвітлити первинні показники зовнішнього дихання до зазначених автором впливів на організм щурів інсулінорезистентності, гіпоксії та блокади кальцієвих каналів L-типу.

У **заключному розділі** достатньо детально обговорено отримані результати та зроблено обґрунтовані припущення про механізми відповіді на гіпоксію при інсулінорезистентності, спираючись на дані інших досліджень. Проте кількість посилань на джерела, згадані у розділі 1 (огляд літератури), при обговоренні варто було б зробити більшою.

Висновки роботи відповідають поставленій у ній меті і завданням, їх кількість є відповідною – 4 висновки на 4 завдання. Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. №40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

7. Викладення матеріалу дисертації у наукових публікаціях.

Результати дисертаційної роботи опубліковані у 4 статтях, 2 з яких у журналах, які належать до науково-метричних баз Scopus та Web of Science та 2 – у фахових українських виданнях категорії «А». Також результати дисертаційної роботи викладено у 19 публікаціях апробаційного характеру – тезах та усних доповідях на наукових закордонних конференціях та українських конференціях із міжнародною участю.

8. Запитання та зауваження до дисертації.

1. Чим обумовлена та обставина, що дослідження по темі роботи проведені лише на щурах-самцях?
2. Чому у розділі “Матеріали і методи” нічого не сказано про те, яким чином здійснювали калібрування полярографа?
3. Методики визначення про- та антиоксидантного гомеостазу в печінці необхідно було б детально описати, а не дати лише посилання на першоджерела.

4. Нечітке і дещо суперечливе пояснення того факту, що “збільшення об’єму споживання кисню на тлі зростання його доставки в альвеоли може вказувати не лише про збільшення його споживання тканинами, але і про посилення імпульсації з хеморецепторів, оскільки збільшення концентрації інсуліну в крові може активувати каротидні тільця та збільшувати $p\text{CO}_2$ в крові, що є причиною збільшення об’єму виділення CO_2 та збільшення його парціального тиску в альвеолах”. Хотілося б, щоб автор більш детально та аргументовано розкрив механізм таких змін.
5. У роботі інколи зустрічаються прикрі орфографічні помилки та невдалі висловлювання. Наприклад, українською мовою вірно буде “напруження кисню”, а не “напруга кисню” тощо.

9. Загальний висновок.

Усе вищезазначене дозволяє заключити, що за своїми основними параметрами та змістом, актуальністю поставлених завдань, рівнем методичних підходів, обсягом проведених досліджень, новизною теоретичних узагальнень дисертаційна робота Завгороднього Миколи Олеговича «Перебудова зовнішнього дихання і енергетичного метаболізму у щурів при гіпоксії та інсулінорезистентності», подана до захисту на здобуття ступеня доктора філософії, є самостійною, завершеною науково-дослідною працею. Висновки до дисертаційної роботи є науково обґрунтованими та принципово важливими для біологічної науки в частині з’ясування фізіологічних механізмів перебудови патерну дихання і газообміну та енергетичного метаболізму за умов гіпоксії та резистентності до інсуліну.

За своїм змістом та оформленням дисертація Завгороднього М.О. відповідає спеціальності 091 – Біологія та вимогам порядку 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) 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 згідно з Постановою КМ №341 від 21.03.2022), а її автор, Завгородній Микола Олегович, заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю «091 – Біологія».

Доктор біологічних наук, професор



Петро ЯНЧУК

Підпис проф. П.І. Янчука затверджую

ПІДПИС ЗАТВЕРДЖУЮ
ВЧЕНОЇ СЕ. РЕ. РА. Д.
КАГАУЛІБІА Н.
01.02. 2022

