

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Воронич-Семченко Наталії Миколаївни на дисертаційну роботу
Кондро Мар'яни Миронівни на тему: «Механізми розвитку стеатогепатозу
за умов вісцерального ожиріння різного генезу та його корекція»,
представлену у спеціалізовану вчену раду Д 26.551.01 у
ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.03.03 – нормальна фізіологія

Актуальність теми дисертації. Важливою медико-соціальною проблемою світового масштабу є розвиток ожиріння, яке є незмінним та вагомим компонентом метаболічного синдрому, що має генетичну схильність. Надмірна маса тіла та ожиріння виступають пусковим механізмом розвитку низки захворювань, перелік яких постійно поповнюється, а окремі ланки їх розвитку є доволі дискутабельними. Найбільш поширеними є захворювання серцево-судинної, видільної систем, порушення зсідання крові та метаболічні розлади. Підвищення інтересу до проблем ожиріння в Україні зумовлене його зростаючою поширеністю серед дорослого населення. В останні роки вік надмірної маси тіла, ожиріння та й інсулінорезистентності суттєво помолодшав.

Увагу автора роботи привернули механізми розвитку стеатогепатозу під впливом висококалорійної дієти й за умов неонатального введення глутамату натрію та можливості його профілактики й корекції, що було досягнуто шляхом проведення експериментального дослідження.

2. Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами, темами. Дисертація виконана на базі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (підтверджено договором про наукове співробітництво, спільними публікаціями). Дисертація є фрагментом наукових тем «Дослідження

функціонально-метаболических резервів стрес-лімітуючих систем організму за екстремальних умов з метою виявлення ефективних способів їх корекції» (№ держреєстрації 0111U000121, 2012-2016 рр.) та «Дослідження ролі системних та паракринних регуляторних механізмів у забезпеченні гомеостатування функціонально-метаболических параметрів організму за умов адаптації до дії екстремальних чинників різної природи» (№ держреєстрації 0116U004510, 2016-2020 рр.). Здобувач була співвиконавцем даних наукових робіт.

3. Новизна наукових положень і висновків дослідження. Застосувавши комплекс сучасних методів дослідження (фізіологічних, біохімічних, біофізичних, молекулярних, морфологічних, статистичних), у науковій роботі вперше досліджено показники серотонінового обміну у головному мозку, дванадцятипалій кишці та сироватці крові щурів після неонатального введення глутамату натрію. Вперше показано особливості порушення білок-синтезуючої функції печінки у щурів з дієт- та глутамат-індукованим стеатогепатозом. Автором вперше отримано докази розвитку мітохондріальної дисфункції у щурів з вісцеральним ожирінням та проявами стеатогепатозу. В експериментальних тварин виявлено зменшення маси селезінки та кількості спленоцитів, що спричинює дисфункцію імунної системи, зокрема, дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові і більше виражено у щурів із глутамат-індукованим стеатогепатозом. Новими є також дані щодо особливостей змін холерезу та жирнокислотного складу жовчі у щурів за умов різного генезу стеатогепатозу.

У результаті проведення дослідження автором вперше доведено ефективність застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований та нанокристалічного діоксиду церію з метою впливу на показники серотонінового обміну у головному мозку, сироватці крові й дванадцятипалій кишці, білок-синтезуючу функцію печінки, ліпідний склад внутрішньої мембрани мітохондрій гепатоцитів та ферментативну активність усіх компонентів дихального ланцюга, дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові щурів з глутамат-індукованим стеатогепатозом. Автором доведено, що застосування

мультипробіотика або нанокристалічного діоксиду церію у щурів після неонатального введення глютамаму натрію суттєво відновлює секреторну функцію печінки та склад холатів у жовчі.

Вперше підтверджено, що в гепатоцитах щурів із глютамаму-індукованим стеатогепатозом суттєво зростають рівні експресії мРНК генів *Tgfb1*, *Ptgs2* та *Hgf*, що свідчить про розвиток фіброзу й запального процесу в печінці. Автором досліджено й обґрунтовано ефективність введення мультипробіотика та нанокристалічного діоксиду церію з метою відновлення експресії мРНК генів *Tgfb1*, *Ptgs2* та *Hgf* до їх рівня у гепатоцитах інтактних тварин.

Наукова новизна також підтверджується наявністю патенту на корисну модель за результатами наукового дослідження «Спосіб профілактики глютамаму-індукованого стеатогепатозу за умов експериментального вісцерального ожиріння» (UA 145809 U № u 2020 04099 від 06.07.2020) та двома свідоцтвами на раціоналізаторську пропозицію: «Нанокристалічний діоксид церію як засіб профілактики стеатогепатозу, індукованого глютамамом натрію» (№ 1927 від 17.02.2020) й «Експериментальні та доклінічні дослідження використання вітчизняного мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований за умов розвитку вісцерального ожиріння різного генезу» (№ 1928 від 17.02.2020).

Таким чином, основні наукові положення дисертаційної роботи та її висновки вирізняються новизною, вони базуються на використанні сучасних методів дослідження, що забезпечило отримання достовірних об'єктивних даних.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Робота має фундаментальний характер і обґрунтовану конкретну практичну спрямованість. Результати дослідження є важливими для фізіології (зокрема, фізіології травлення, серцево-судинної системи, крові та інших систем), оскільки характеризують вплив висококалорійної дієти та глютамаму натрію на розвиток стеатогепатозу й ожиріння. Отримані автором дані можуть послужити теоретичною основою для проведення клінічних спостережень з метою розширення способів профілактики, діагностики та корекції метаболічних процесів на тлі вісцерального ожиріння.

На основі отриманих даних можна рекомендувати проведення доклінічних досліджень фармакокінетики та фармакодинаміки нанокристалічного діоксиду церію з метою створення нового препарату для лікування і профілактики стеатогепатозу, зумовленого різними етіологічними чинниками, у тому числі доволі поширеною висококалорійною дієтою. Результати експериментальних досліджень механізмів коригуючого впливу мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований є підґрунтям для його більш широкого застосування у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та в групі ризику розвитку ожиріння.

Автор обґрунтовано рекомендує використовувати в якості неінвазивного маркера діагностики неалкогольного стеатогепатозу збільшення жорсткості печінки за даними еластографії хвилі зсуву методом SWEI (Shear Wave Elasticity Imaging). Цей метод дозволяє спостерігати за динамікою структурних змін в печінці й оцінювати прогноз перебігу захворювання, особливо на тлі терапії, що розглядається як неінвазивна альтернатива біопсії печінки.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес і наукову роботу кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету, кафедр фізіології з основами біоетики та біобезпеки і медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедри біологічної та біоорганічної хімії Української медичної стоматологічної академії та кафедри фундаментальної медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Важливо, що використання мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований як засобу профілактики стеатогепатозу впроваджено у лікувальний процес КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні, КНП ЛОР Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «Охматдит» та КНП ЛОР Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні. Усі впровадження

результатів досліджень підтверджено відповідними актами, які розміщені у додатку.

5. Обґрунтованість наукових положень і висновків дисертації. У дисертації представлені фактичні дані та теоретичні узагальнення, які є науковим здобутком автора. Експерименти проведені на 760 білих нелінійних щурах, яких утримували у віварії. Утримання та виведення тварин із експерименту проводили відповідно до «Стандартних правил по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)» з дотриманням загальних чинних міжнародних принципів біоетики, Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. «Про міри по подальшому вдосконаленню організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин» та Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №5 від 22.06.2020) та Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол №1 від 04.02.2019) не виявили морально-етичних порушень при проведенні експериментальних досліджень, що засвідчено витягами з протоколів засідань відповідних комісій.

Дослідження проведені на належному науковому-методичному рівні. Використані методи дослідження сучасні та дозволяють досягнути мети дослідження, вирішити поставлені завдання. Достовірність результатів та висновків роботи забезпечена репрезентативністю експериментальних груп, сучасним статистичним аналізом цифрових даних та їх літературним обґрунтуванням. Усе зазначене забезпечило інформативність, достовірність і новизну отриманих даних, що лягли в основу висновків роботи, які відповідають меті та завданням дослідження. У роботі не були використані ідеї та розробки, які належать співавторам опублікованих робіт.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Наукові положення дисертації повною мірою викладені в опублікованих дисертантом наукових публікаціях, із яких 27 статей (15 статей у наукових

фахових виданнях України, 8 статей в наукових періодичних виданнях інших держав, включених до наукометричних баз даних, у тому числі 7 статей у журналах, включених до наукометричної бази Scopus, 4 статті в інших наукових виданнях України), 23 роботи – тези у матеріалах наукових конгресів, конференцій, з'їздів та симпозіумів, 1 патент на корисну модель та 2 свідоцтва на раціоналізаторську пропозицію.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату. Дисертація викладена на 385 сторінках принтерного друку, оформлена відповідно до існуючих вимог. Структура її традиційна. Дисертація містить анотацію, складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, трьох додатків. Робота ілюстрована 50 таблицями, 95 рисунками (у тому числі мікрофотографіями) та 3 схемами. Список літератури містить 680 найменувань (у тому числі 88 % латиницею, 12 % кирилицею), оформлений відповідно до існуючих вимог.

У анотації представлено короткий зміст роботи (українською та англійською мовами), список друкованих праць.

У «Вступі» обґрунтована актуальність тематики наукової роботи, зв'язок з науковими програмами та темами, сформульована мета й завдання дослідження, представлена наукова новизна та практична цінність отриманих результатів, особистий внесок здобувача, наведені дані про апробацію результатів дисертації та публікації. Вступ займає 12 сторінок.

У розділі 1 (аналітичний огляд літератури) автор аналізує літературні дані щодо поширеності та механізмів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, причини розвитку стеатогепатозу (зокрема, роль мітохондріальної дисфункції), роль системи серотоніну у процесах розвитку ожиріння та генез розвитку ожиріння, зумовленого глутаматом натрію. Автор приділяє увагу шляхам профілактики та лікування ожиріння як фактора ризику розвитку

стеатогепатозу, можливості застосування для його корекції нанокристалічного діоксиду церію та пробіотиків.

Розділ викладений на 37 сторінках, складається із восьми підрозділів, містить 2 схеми.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» складається з 24 підрозділів, у яких детально описані об'єкти та умови дослідження, використані у роботі фізіологічні, біохімічні, молекулярні, біофізичні, імунохімічні, гістоморфологічні, морфометричні методи та методи математичної статистики. Використані автором методики є апробованими, сучасними, відповідають поставленій меті та дозволяють вирішити поставлені завдання дослідження.

Згідно з дизайном дослідження у тварин відтворювали дві моделі ожиріння: на основі висококалорійної дієти та шляхом введення щурам в неонатальному періоді глутамату натрію. Тварини, які отримували висококалорійну дієту, були розділені на дві підгрупи (контрольна та експериментальна). За розвитком ожиріння спостерігали в динаміці. Тварини з глутамат-індукованим ожирінням були розділені на чотири підгрупи: контрольну, з глутамат-індукованим ожирінням та за умов корекції мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» концентрований (НВП «О. Д. Пролісок», Україна) чи нанокристалічним діоксидом церію. Вивчення показників проводили в динаміці. Автор детально описує забір тканин після виведення тварин із експерименту, характеризує принцип використаних методик при визначенні досліджуваних показників.

Розділ викладений на 29 сторінках, містить 1 таблицю.

Результати власних досліджень описано у чотирьох розділах.

У розділі 3 «Механізми розвитку стеатогепатозу за умов вісцерального ожиріння, викликаного високо-калорійною дієтою» представлено особливості антропометричних показників, метаболічний профіль, стан про-/антиоксидантного балансу та структурні зміни печінки, ліпідний склад внутрішньої мембрани мітохондрій гепатоцитів, фосфоліпідний склад внутрішньої мітохондріальної мембрани, систему метаболізму серотоніну, секреторну функцію печінки тварин за

умов стеатогепатозу, який зумовлений висококалорійною дієтою, а також ферментативну активність комплексів електрон-транспортного ланцюга, характеристику цитоплазматичних білків гепатоцитів у щурів за вказаних умов. Автором представлено дані щодо концентрації цитокінів у сироватці крові та морфологічний стан селезінки експериментальних тварин.

Автором встановлено, що тривале перебування щурів на висококалорійній дієті призводить до розвитку вісцерального ожиріння (без проявів гіперфагії), дисліпідемії, зумовлює інсулінорезистентність та стеатогепатоз. За таких умов у сироватці крові щурів зростає активність аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази та гама-глутамінтрансферази, збільшується вміст загального та кон'югованого білірубіну, зростає показник тимолової проби, розвивається дисліпопротеїнемія (за рахунок зростання проатерогенних фракцій ліпідів). Такі зміни характеризують порушення структурно-функціонального стану печінки. У гепатоцитах дослідних тварин знижується вміст високо- і середньомолекулярних білків та збільшується вміст низькомолекулярних білків, що може бути наслідком зростання швидкості деградації високомолекулярних білків і порушення білок-синтезуючої функції печінки. Розвиток стеатогепатозу у щурів супроводжується мітохондріальною дисфункцією (змінами ліпідного складу внутрішньої мембрани мітохондрій гепатоцитів із підвищенням окиснених продуктів та порушенням ферментативної активності компонентів дихального ланцюга). За умов розвитку вісцерального ожиріння та стеатогепатозу встановлено зменшення маси селезінки та кількості спленоцитів, що може зумовлювати дисфункцію імунної системи, що характеризує дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові щурів. За таких умов у тварин збільшується холерез, а також змінюється жовчокислотний склад жовчі. При цьому коефіцієнт кон'югації жовчних кислот не змінюється, а коефіцієнт гідроксилювання зменшується, що свідчить про активацію альтернативного шляху біосинтезу жовчних кислот.

Розділ структурований на 12 підрозділів, викладений на 48 сторінках, містить 14 таблиць та ілюстрований 23 рисунками. Основні положення даного розділу опубліковані автором у 23 працях.

У розділі 4 «Механізми розвитку стеатогепатозу за умов вісцерального ожиріння, викликаного неонатальним введенням глютаму натрію та його корекція» автор характеризує за досліджуваними показниками розвиток вісцерального ожиріння, змодельованого шляхом неонатального введення глютаму натрію в динаміці. Крім того автор представляє експресію генів *Tgfb1*, *Ptgs2* та *Hgf* у гепатоцитах щурів за умов розвитку глютамат-індукованого стеатогепатозу.

У результаті підшкірного введення глютаму натрію в неонатальному періоді у щурів розвивається ожиріння без гіперфагії (підтверджено високим індексом Лі) з малою масою тіла та назо-анальною довжиною. Метаболічні зміни у щурів віком 16 тижнів проявляються диспропорційним накопиченням жиру з розвитком вісцерального ожиріння, дисліпідемії, стеатогепатозу й інсулінорезистентності. За таких умов у тварин зменшується вміст серотоніну в мозку, ймовірно, через зменшення вмісту субстрату для синтезу серотоніну триптофану, зростання активності моноамінооксидази. Автором доказано, що зменшення вмісту серотоніну в мозку щурів із глютамат-індукованим ожирінням не пов'язано зі зміною активності триптофан-гідроксилази та триптофан-декарбоксилази. Важливо, що збільшення активності індоламін 2,3-діоксигенази в мозку щурів може відображати активацію альтернативного кінуренінового шляху метаболізму триптофану, що також може зменшувати вміст серотоніну в мозку. В експериментальних щурів встановлено зменшення високо- та середньомолекулярних білків на тлі зростання рівня низькомолекулярних білків щодо контролю. У ході експерименту автор спостерігала появу білків з молекулярною масою 113, 118, 135, 141, 147 і 175 кДа, яких не було в контролі. Такі зміни можуть відображати пригнічення білоксинтезуючої функції печінки та зростання швидкості деградації високомолекулярних білків. У дослідних щурів цього блоку експерименту змінюється ліпідний склад внутрішньої мембрани

мітохондрій гепатоцитів. Так, збільшення вмісту ліпідів у внутрішній мембрані мітохондрій відбувається, ймовірно, за рахунок зростання вмісту загальних фосфоліпідів та холестеролу. При цьому вміст ефірів холестеролу у внутрішній мембрані мітохондрій зменшується. За умов розвитку глутамат-індукованого стеатогепатозу відбувається зниження ферментативної активності компонентів електрон-транспортного ланцюга і H^+ -АТФазної активності. У тварин розвивається оксидативний стрес та змінюється функціональна активність мембрани мітохондрій гепатоцитів. У щурів встановлено зменшення маси селезінки та кількості спленоцитів, дисбаланс вмісту про-/протизапальних цитокінів у сироватці крові. У тварин зменшується холерез та змінюється спектр холатів в жовчі (концентрація вільних жовчних кислот зростає, проте зменшується концентрація кон'югованих жирних кислот), що проявляється зменшенням коефіцієнта кон'югації жовчних кислот у всіх пробах дослідження. Важливо, що за умов розвитку глутамат-індукованого ожиріння зростають рівні експресії мРНК генів *Tgfb1*, *Ptgs2* та *Hgf* у гепатоцитах щурів.

Розділ структурований на 12 підрозділів, викладений на 41 сторінці, містить 12 таблиць та ілюстрований 18 рисунками. Основні положення даного розділу опубліковані автором у 12 працях.

У розділі 5 «Мультипробіотик «Симбітер ацидофільний» концентрований як засіб профілактики стеатогепатозу, індукованого глутаматом натрію» автор детально представляє характеристику досліджуваних параметрів під впливом корекції мультипробіотиком.

Під впливом мультипробіотика за умов введення за схемою автора (2 тижні введення, 2 тижні перерви) щурам, яким в неонатальному періоді вводили глутамат натрію, спостерігали суттєвий профілактичний ефект на розвиток ожиріння та стеатогепатозу. У щурів встановлено збереження ліпідного обміну порівняно зі щурами з глутамат-індукованим ожирінням. За умов корекції ожиріння мультипробіотиком встановлено підвищення вмісту високомолекулярних і зниження вмісту низькомолекулярних білків, що відображає зменшення швидкості деградації високомолекулярних білків і

покращення білок-синтезуючої функції печінки. Автором встановлено, що серотоніновий обмін у головному мозку, сироватці крові та дванадцятипалій кишці у щурів після неонатального введення глютаму натрію на тлі періодичного введення мультипробіотика наближався до рівня контролю. У щурів зазначеного блоку дослідження виявлено зменшення вмісту загальних ліпідів, фосфоліпідів та холестеролу у внутрішній мембрані мітохондрій гепатоцитів. Встановлено антиоксидантний ефект мультипробіотика й ефективність його застосування для профілактики та лікування стеатогепатозу. Застосування мультипробіотика тваринам, яким вводили глютаму натрію, призвело до зростання активності НАДН - КоQ-оксидоредуктази, зниження вмісту ІЛ-1, ІЛ-12 р40 і ІЛ-10 та зростання вмісту ІЛ4 і TGF- до рівня контролю. Цитоморфологічний стан селезінки у щурів, які отримували глютаму натрію та пробіотик достовірно не відрізнявся від структурних змін селезінки у щурів контрольної групи. У тварин відновлюється об'ємна швидкість секреції жовчі, концентрація тригідроксихоланових та дигідроксихоланових жовчних кислот, а коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот наближається до рівня контролю. Автор доказує, що на тлі введення мультипробіотика щурам із ожирінням після неонатального введення глютаму натрію відновлюється рівень експресії мРНК генів *Ptgs2*, *Tgfb1* і *Hgf* у гепатоцитах до рівня контролю.

Розділ структурований на 12 підрозділів, викладений на 47 сторінках, містить 11 таблиць та ілюстрований 28 рисунками. Основні положення даного розділу опубліковані автором у 9 працях.

У розділі 6 «Нанокристалічний діоксид церію як засіб профілактики стеатогепатозу, індукованого глютамом натрію» представлено ефективність застосування нанокристалічного діоксиду церію з метою корекції та профілактики стеатогепатозу.

При виконанні даного блоку досліджень автором встановлено у тварин зменшення маси вісцерального жиру, покращення функціональної здатності печінки, що підтверджено динамікою змін досліджуваних маркерів. Застосування нанокристалічного діоксиду церію запобігало розвитку інсулінорезистентності,

що підтверджено значеннями показника НОМА-IR, зумовило покращення серотонінового обміну та білоксинтезуючої функції печінки. Під впливом нанокристалічного діоксиду церію автор встановила зменшення вмісту прозапальних цитокінів (IL-1 та IL-12B p40) у сироватці крові та відновлення до значень контролю рівня протизапальних цитокінів IL-4, IL-10 і TGF- у щурів із експериментальним стеатогепатозом. У таких щурів збільшувався холерез та покращувався спектр холатів у жовчі. Зменшення рівнів експресії мРНК генів Tgfb1, Ptgs2 та Hgf свідчить про зменшення рівня фіброзу та запальних процесів за дії нанокристалічного діоксиду церію.

Розділ структурований на 12 підрозділів, викладений на 54 сторінках, містить 12 таблиць та ілюстрований 27 рисунками.

Основні положення даного розділу опубліковані автором у 5 працях.

Автор після кожного розділу наводить резюмуючі висновки.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» отримані результати співставляються з літературними даними, які застосовані автором для порівняльного аналізу. Автор аналізує та обґрунтовує отримані в результаті дослідження дані. Розділ написаний лаконічно і конкретно, викладений на 12 сторінках, ілюстрований 1 схемою.

Висновки роботи (кількістю десять) базуються на результатах власних даних автора та відповідають завданням дослідження.

Дисертація містить три додатки, у яких представлені наукові праці, що опубліковані за темою роботи, патент та свідоцтва про раціоналізаторські пропозиції, акти впроваджень.

Зміст автореферату дисертації та публікацій за темою дослідження співпадають з основними положеннями наукової роботи і відповідають тексту самої дисертації.

8. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог, написана державною мовою, інформативно проілюстрована, не обтяжена цифровим матеріалом при аналізі

статистичних даних (автор наводить вагомі дані, що відображають динаміку змін досліджуваних показників чи їх розбіжності у тварин різних дослідних груп).

У цілому позитивно оцінюючи дисертаційну роботу, необхідно вказати на зауваження, які не знижують наукової та практичної цінності роботи:

1) Кожний розділ роботи ретельно розділений на вузькі підрозділи. Можливо, можна було б їх об'єднати і систематизувати, зокрема, у розділі 2 методики згрупувати по методах досліджень, тощо.

2) У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» можна було обмежитись зазначенням принципів методик, не характеризувати їх детально, особливо при описі методик визначення біохімічних показників з використанням стандартних тест-систем, адже вони вказані в інструкції виробника.

3) Робота дещо перенасичена літературними джерелами. На наш погляд, варто у роботі наводити найважливіші наукові праці для даної тематики, особливо, опубліковані впродовж останніх років.

4) Варто вкінці 1 розділу (Аналітичний огляд літератури) окреслити низку питань, що представляють науковий інтерес, але залишаються дискусійними.

5) Необхідно було б ретельніше систематизувати оформлення таблиць та рисунків. Зокрема, при визначенні груп зустрічається «контроль» (табл. 3.1, стор. 106), «контрольна група щурів, які отримували стандартний корм» (табл. 3.2, стор. 107) та «контрольна група щурів» (табл. 5.2, стор. 197); «ВКД» (табл. 3.1, стор. 106) та «дослідна група щурів, які перебували на висококалорійній дієті» (табл. 3.2, стор. 107); «група щурів після неонатального введення глютаму натрію» (табл. 5.2, стор. 197) та «глютаматіндуковане ожиріння» (табл. 5.4, стор. 205) тощо.

6) У розділах власних досліджень (розділи 3–6) є елементи обговорення результатів досліджень, тоді як їх більш доречно представити у розділі 7 «Аналіз і узагальнення результатів» (стор. 139, 140, 142, 162, 164, 168, 181, 183, 204, 235, 279 та ін.);

7) По тексту дисертації зустрічаються повні терміни, які винесені у перелік умовних позначень («глутамат натрію» - стор. 229, 241, 256, 281, 296, 306; «глутамат-індуковане ожиріння» – стор. 156, 159, 170, 194, 244, тощо).

8) У списку використаних джерел внесені тільки окремі праці автора, що опубліковані за темою дисертації.

9) У тексті дисертації зустрічаються поодинокі технічні опечатки: «загублена» кома чи буква.

Вказані зауваження не є принциповими, стосуються, головним чином, оформлення дисертації, а не її суті й змісту, тому не знижують наукової цінності даної роботи.

При аналізі дисертаційної роботи виникли питання, які потребують уточнення і на які хотілося б почути відповідь дисертанта:

1. На тваринах якої статі проведені дослідження? Чи звертали Ви увагу на статеві особливості у механізмах розвитку стеатогепатозу за умов вісцерального ожиріння, індукованого висококалорійною дієтою і неонатальним введенням глутамату натрію?

2. Чому Ви визначали показники серотонінової системи (зокрема, у дванадцятипалій кишці) у щурів за умов розвитку стеатогепатозу?

3. Чим Ви керувались, обираючи схему введення тваринам пробіотика?

4. Чому Ви не визначали експресію генів *Tgfb1*, *Ptgs2* та *Hgf*, що залучені у розвиток фіброзу та запального процесу в гепатоцитах тварин, які перебували на висококалорійній дієті, натомість тільки у цій групі досліджували показники про-/антиоксидантного балансу у тварин?

5. Який, на Вашу думку, механізм розвитку інсулінорезистентності за умов стеатогепатозу, зумовленого впливом глутамату натрію? Відповідь обґрунтуйте.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Кондро Мар'яни Миронівни «Механізми розвитку стеатогепатозу за умов вісцерального ожиріння різного генезу та його корекція» є самостійною завершеною науковою працею, у якій на високому рівні вирішено важливу наукову проблему у галузі фізіології травлення – обґрунтування

механізмів розвитку стеатогепатозу за умов дієт- та глутамат-індукованого ожиріння та корекції мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» концентрований або нанокристалічним діоксидом церію. У даній роботі не використовуються положення кандидатської дисертації автора.

Наукові положення та висновки, що представлені в роботі, є новими, результати досліджень у повному обсязі представлені у наукових працях та впроваджені у навчальний процес закладів вищої освіти й лікувальну практику клінічних закладів охорони здоров'я. За актуальністю обраної теми, обсягом та науково-методичним рівнем досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертація Кондро Мар'яни Миронівни «Механізми розвитку стеатогепатозу за умов вісцерального ожиріння різного генезу та його корекція» повністю відповідає вимогам п. 10 Постанови Кабінету Міністрів України «Порядок присудження наукових ступенів» від 24.07.2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. і №1159 від 30.12.2015 р.), Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фізіології

Івано-Франківського національного

медичного університету,

доктор медичних наук, професор



Н.М. Воронин-Семченко



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЄ		
ЗАСЛУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)		
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ		
«25»	08	2024 р.
Підпис		
Прізвище	Семченко	