До спеціалізованої вченої ради
Д 26.240.01
Інституту біохімії імені О.В. Палладіна
НАН України

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора, професора кафедри біохімії та біотехнології Карпатського національного університету імені Василя Стефаника Лущака Володимира Івановича
на дисертацію Манька Богдана Олексійовича на тему «Адаптаційна здатність мітохондрій ацинарних клітин підшлункової залози та гепатоцитів щурів», подану до захисту на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – Біохімія.

Актуальність теми дисертації. Мітохондрії є ключовими органелами, що забезпечують енергетичний, метаболічний та сигнальний гомеостаз клітин. Для ацинарних клітин підшлункової залози та гепатоцитів, які характеризуються високою метаболічною активністю, належне функціонування мітохондрій є критично важливим для підтримання фізіологічного стану органа. Порушення адаптаційної здатності мітохондріальних окисних систем розглядається як один з провідних механізмів розвитку гострого панкреатиту, алкогольної та неалкогольної хвороб печінки, поширеність яких у сучасному світі неухильно зростає.

Незважаючи на значну кількість присвячених дослідженню мітохондріального диханняпублікацій, питання функціональної оцінки адаптаційного потенціалу мітохондрій у живих клітинах, зокрема за дії патогенних чинників та змін субстратного забезпечення, залишаються дискусійними. У цьому контексті дисертаційна робота Богдана Манька, яка присвячена комплексному дослідженню адаптаційної здатності мітохондрій ацинарних клітин підшлункової залози та гепатоцитів, поза сумнівом, є актуальною, науково обґрунтованою та своєчасною.

Мета та завдання дисертаційного дослідження сформульовані чітко, логічно взаємопов'язані між собою та повністю відповідають обраній темі. Сукупність поставлених завдань забезпечує досягнення заявленої мети та дає змогу комплексно охарактеризувати адаптаційний потенціал мітохондрій у клітинах підшлункової залози і печінки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на базі кафедри фізіології людини і тварин та Центру колективного користування клітинної біології та біоенергетики Львівського національного університету імені Івана Франка в межах низки держбюджетних і науково-дослідних тем. Такий зв'язок з плановими науковими програмами свідчить про системність, цілеспрямованість і практичну направленість виконаного дослідження.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертація є завершеною кваліфікаційною науковою працею, у якій отримані нові наукові результати, що мають теоретичну та практичну цінність. У роботі використаний широкий спектр сучасних і взаємодоповнювальних методів дослідження – біохімічних, фізико-хімічних, морфологічних, математичних і статистичних. Застосовані методи є достатньо інформативними, складними та трудомісткими, а їх використання свідчить про високу кваліфікацію автора як дослідника.

Експериментальні дослідження проведені з використанням адекватної кількості біологічного матеріалу та з дотриманням принципів відтворюваності. Отримані результати піддані коректній статистичній обробці з використанням сучасних методів аналізу, а їх інтерпретація ґрунтується на зіставленні з даними актуальної наукової літератури. Усі сформульовані у дисертації висновки логічно випливають із результатів досліджень і є достатньо обґрунтованими.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі запропонований новий функціональний підхід до оцінки адаптаційної здатності

мітохондрій ізольованих клітин, який полягає у поєднанні аналізу максимальної швидкості та стабільності роз'єднаного дихання. Такий підхід є методологічно виправданим, інформативним і функціонально адекватним.

Вперше проведене систематичне порівняння адаптаційних можливостей мітохондрій ацинарних клітин підшлункової залози та гепатоцитів за різних умов субстратного забезпечення, гормональної стимуляції та дії патогенних чинників. Отримані нові дані щодо ролі піровату, глютаміну та окремих амінокислот у підтриманні життєздатності ацинарних клітин і стійкості їх мітохондрій до токсичної дії етанолу та холецистокініну. Вперше показана відносна нечутливість мітохондрій ацинарних клітин підшлункової залози до хронічного введення етанолу на відміну від гепатоцитів. Сукупність наведених результатів суттєво розширює сучасні уявлення про механізми клітинної адаптації у травних залозах.

Практичне значення роботи. Дисертаційна робота має важливе практичне значення. У процесі її виконання розроблені автоматизовані програмні рішення для аналізу записів мітохондріального дихання та флюоресцентної мікроскопії клітин, що забезпечують високу точність, швидкість і неупередженість обробки експериментальних даних. Запропонований показник стабільності роз'єднаного дихання може бути використаний як додатковий функціональний критерій оцінки життєздатності клітин. Отримані результати створюють експериментальне підґрунтя для можливого використання окремих субстратів окислення та амінокислот як елементів підтримуючої терапії при гострому панкреатиті.

Дисертація складається з традиційних вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи досліджень», розділу «Результати досліджень та їх обговорення», узагальнення і критичного аналізу результатів, висновків та списку використаних джерел. Загальний обсяг дисертації становить 252 сторінки, вона містить 72 рисунки та 22 таблиці. Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій».

Оприлюднення результатів дисертаційної роботи. Основні наукові результати дисертації висвітлені у 48 наукових працях, у тому числі у статтях у фахових вітчизняних та закордонних виданнях, а також у патентах України на корисні моделі. Результати роботи апробовані на багатьох вітчизняних та міжнародних наукових конференціях. Таким чином, основні положення дисертації достатньо повно відображені у наукових публікаціях здобувача.

Відсутність порушень академічної доброчесності. У дисертаційній роботі не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації даних. Дисертація виконана самостійно з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи

1. Як зазначає сам автор, оцінка швидкості синтезу АТФ у цілісних клітинах за допомогою олігоміцину недостатньо надійна через гіперполяризацію мітохондрій та порушення постачання субстратів. Тут варто було б запропонувати якісь надійні альтернативні підходи.
2. Під час експериментів спостерігалося сповільнення базального дихання з часом, що автор трактує неоднозначно: як артефакт дифузії кисню, залежність дихання від його концентрації або зниження життєздатності клітин. На жаль, робота не дає можливості вибрати найкраще пояснення. Хочеться почути думку дисертанта про це.
3. Використання мембранопроникних ефірів (наприклад, монометилсукцинату) показує кращі результати, ніж природні форми, що ставить питання про те, наскільки отримані дані відображають реальні фізіологічні процеси в організмі. Хотілося б почути більш аргументовану інтерпретацію цих отриманих результатів.
4. Знову ж, як зазначає сам автор, максимальна потенційна активність дихального ланцюгу є методологічно недоступною за умови збереження інтактності клітини, що дещо обмежує глибину інтерпретації поняття «адаптаційна здатність». Хотілося б почути порівняння аналізу

фукнціонування ізольованих мітохондрій і у складі цілісної клітини, а також на рівні організму, де клітини перебувають у складі цілісної біологічної системи.

5. Семитижневе споживання дієти з високим вмістом жиру не призвела до очікуваного ожиріння або суттєвих змін у мітохондріях. Чи не може це свідчити про недостатню тривалість моделювання або високу резистентність обраної лінії щурів?
6. Виявлено зниження роз'єднаного дихання під дією іонів амонію, проте механізм цього явища (метаболічні зміни чи пряме пригнічення) залишається на рівні припущень.
7. Як на мене, то недостатньо висвітлене питання конкуренції між різними субстратами окислення (піруват, глютамін, глюкоза) за умови їх одночасного надходження, що є ближчим до умов *in vivo*.
8. Цікава пропозиція використовувати «стабільність роз'єднаного дихання» як тест на життєздатність потребує ширшої апробації на інших типах клітин. Для підтвердження його універсальності окрім гепатоцитів та панкреацитів, варто перевірити її на інших клітинах.

Вважаю, що наведені зауваження мають дискусійний характер і не зменшують загальної наукової новизни та практичної значущості дисертаційної роботи.

Висновок про дисертаційну роботу. Аналіз змісту дисертації та опублікованих праць дає підстави вважати, що дисертаційна робота Богдана Манька «Адаптаційна здатність мітохондрій ацинарних клітин підшлункової залози та гепатоцитів щурів» є завершеним, цілісним і самостійним науковим дослідженням, виконаним на високому науково-методичному рівні. За актуальністю теми, рівнем наукової новизни, обґрунтованістю висновків і практичним значенням дисертація відповідає вимогам, визначеним Наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій», а також Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою

Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 502 від 19.05.2023 № 507 від 03.05.2024 № 928 від 30.07.2025). Автор дисертації заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – Біохімія.

Офіційний опонент,
професор кафедри біохімії та біотехнології
Карпатського національного
університету імені Василя Стефаника,
доктор біологічних наук, професор Володимир ЛУЩАК

«29» 12 2025 року

ПІДПИС Луцака
ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
СМІШ
«___» ___ р.

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ * Карпатський національний університет імені Василя Стефаника * і.к. 02125266 *