

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Алі Мохаммед Моошлі Ал-Бахадлі

«Дослідження механізмів терморегуляції та тривалості життя в експерименті», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія (Біологічні науки)

Актуальність теми дослідження. Робота присвячена важливому питанню сучасності – виявленню механізмів контролю процесів старіння та тривалості життя. За прогнозами ВООЗ к 2050 р. частка літніх людей віком 60+ подвоїться і зросте з 11 до 22%, що складе близько 2 млрд людей. Тому натеper зусилля в багатьох країнах спрямовують не тільки на подовження тривалості життя, а й на подовження тривалості періоду повноцінної активності, що актуалізує дослідження патогенетичних основ розвитку вікових змін для усвідомленого пошуку засобів профілактики та лікування хвороб, асоційованих з віком. З огляду на наявні розбіжності теорії старіння через розвиток оксидативного стресу з фактом неефективності застосування антиоксидантних речовин для подовження тривалості життя, існує великий масив досліджень, але причинно-наслідковий зв'язок між інтенсивністю утворення кисневих радикалів і старінням залишається остаточно невстановленим. З огляду на це важливим завданням було встановлення взаємозв'язку між прооксидантною та антиоксидантною системами, гормонами щитоподібної залози в регуляції активності мітохондрій печінки і підтримці температурного гомеостазу.

Тому, дисертаційна робота Алі Мохаммед Моошлі Ал-Бахадлі, в якій представлено експериментальні дані та експериментальне рішення наукового завдання стосовно визначення ролі балансу між антиоксидантною та прооксидантною системами організму та щільно пов'язаними з ними станом щитоподібної залози та функціональним станом мітохондрій, має важливе теоретичне значення, є актуальною та своєчасною.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Робота виконана у Науково-дослідному інституті біології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України відповідно до планів відділу біофізики мембран та відділу молекулярної біології онтогенезу. Пошукач входив до складу виконавців.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше для досягнення мети було застосовано та проаналізовано декілька

експериментальних моделей: модель постнатального раннього переїдання, модель циклічної калорійно обмеженої дієти, модель тироксिनowego гіпертиреозу, модель експериментального фіброзу печінки, що дозволило змодельовати різний метаболічний стан зі значними відмінностями термогенезу, тривалості життя, маси тіла, про/антиоксидантного балансу.

Вперше показано, що за умов постнатального раннього переїдання у тварин зі збільшеною масою тіла впродовж усього життя відбувається активація щитоподібної залози та зсув про/антиоксидантного балансу у бік прооксидантів внаслідок пригнічення активності антиоксидантних ферментів, що сполучалося зі зростанням вмісту гідроперекисів ліпідів у різних клітинних структурах. Стан хронічного слабкого запалення підтверджувався також змінами мікрів'язкості мембран ендоплазматичного ретикулу, збільшенням активності NO-синтаз у різних тканинах. Вперше показано недостатність адаптаційних можливостей таких тварин у стресорних умовах.

На підтвердження цих положень вперше на моделі експериментального Т4-токсикозу показано, що підвищення вмісту Т4 супроводжується роз'єднанням окисного фосфорилування у мітохондріях печінки та підвищенням температури тіла, зміщенням рівноваги в системі прооксидантів та антиоксидантів у бік прооксидантів і скороченням тривалості життя цих тварин.

На моделі калорійно-обмеженої дієти (КОД) при зниженні концентрації Т4 показано не тільки зміщення рівноваги в системі прооксидантів та антиоксидантів у бік антиоксидантів, а досліджений зв'язок між рівнем гормонів щитоподібної залози та термогенезом.

Вперше встановлено, що за циклічного режиму годування підвищувався вміст гідроперекисів ліпідів та антиоксидантних ферментів, що супроводжувалося збільшенням тривалості життя.

Практичне значення результатів дослідження.

Окрім впровадження отриманих в процесі виконання дисертаційної роботи нових знань у навчальному процесі, результати щодо взаємозв'язку стану мітохондрій печінки та вмісту гормонів щитоподібної залози, особливих режимів харчування на різних етапах онтогенезу можуть стати науковим підґрунтям створення нових лікарських засобів, спрямованих на лікування вторинних мітохондріальних захворювань, що включають порушення клітинного енергообміну, важливої ланки формування патогенезу (хвороби сполучної тканини, синдром хронічної втоми, глікогеноз, кардіоміопатія, мігрень, печінкова недостатність, панцитопенія, а також

гіпопаратиреоз, діабет, рахіт та ін.). Крім того, перспективним є застосування у якості діагностичного критерію функціонального стану оцінки зв'язку між змінами маси тіла та такими біохімічними показниками, як активність глутатіонпероксидази й вміст гідроперекисів ліпідів.

Структура досліджень, ступінь обґрунтованості і вірогідність положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятим планом, викладена на 150 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури «Механізми регуляції термогенезу та взаємозв'язок термогенезу з тривалістю життя та реакцією організму на фактори середовища», Розділу 2 «Експериментальна частина», Розділу 3 «Результати», Висновків, списку цитованих джерел і двох Додатків. Розділи написано змістовно, насичені фактичним матеріалом, основна частина якого зведена у 11 таблиць та ілюстрована 25 рисунками. Список цитованих джерел містить 202 найменування, більша частина яких (111 джерел) наведена латиницею. Близько 40 % джерел відповідають глибині пошуку 10 років.

Дисертацію викладено державною мовою. Усі розділи роботи оформлено відповідно до вимог щодо дисертаційних досліджень відповідно наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40.

Анотація, яка передуює основній частині роботи, складена згідно з чинними вимогами МОН України, віддзеркалює найбільш вагомі результати проведеного дослідження. Розділ представлено двома мовами (державною та англійською). У кінці наведено перелік публікацій автора.

У **Вступі** – обґрунтовано вибір теми дослідження, її актуальність, сформульовано мету та завдання, визначено наукову новизну отриманих результатів, ступінь їх представлення та обговорення (наукові публікації), практичну цінність, наведено відомості про особистий внесок автора.

Розділ 1, що являє собою аналітичний огляд наукової літератури з питання, що досліджується, викладений на 24 сторінках і складається з 6 підрозділів, в яких розглянуто теперішні уявлення щодо зв'язку між інтенсивністю метаболізму та тривалістю життя, механізми терморегуляції організму і роль гормонів щитоподібної залози. Наведено дані про можливий взаємозв'язок між вмістом гормонів щитоподібної залози і редокс-системами організму, обговорена роль гормонів щитоподібної залози в онтогенетичних процесах адаптації. Okремо розглянуто вплив токсикологічних факторів зовнішнього середовища на синтез гормонів щитоподібної залози. Матеріал подано логічно, свідчить про ерудицію автора, доводить наявність

взаємозв'язку між температурою тіла, життєдіяльністю, вмістом тиреоїдних гормонів та мозковою активністю при неналежному розумінні біохімічних механізмів термогенезу в онтогенезі, хоча це може мати велике значення для встановлення механізмів регуляції тривалості життя. В цілому огляд літератури залишає враження, що дисертант – зрілий дослідник, здатний критично проаналізувати проблему та виділити головне.

У **Розділі 2**, який присвячений **матеріалам і методам** даної роботи, детально наведено дизайн проведених експериментів, дано характеристику групам тварин, лабораторним, інструментальним та статистичним методам аналізу. Наведений перелік використаних фізіологічних, препаративних, гістологічних, радіоімунологічних та імуноферментних, спектрофотометричних методів визначення окремих речовин та активності ферментів, флуориметричних та біофізичних методів переконливо свідчить про глибину проведених досліджень. Отримані дані піддані статистичному аналізу з використанням відповідних методів

Результати дисертації викладені у **Розділі 3** «Результати досліджень», який складається з 3 підрозділів.

У **підрозділі 3.1** описано соматичні та біохімічні характеристики тварин, які зазнали умов постнатального раннього переїдання. Показано, що такі умови у критичний період онтогенезу мають віддалені наслідки у вигляді формування нового метаболічного патерну, який зберігається впродовж усього життя, а саме: надлишкова маса тіла, збільшений вміст тиреоїдних гормонів, підвищена температура тіла, зміни редокс-систем організму зі зсувом про-/антиоксидантного балансу в бік прооксидантів. Це зменшує резерв організму до адаптації у несприятливих умовах довкілля (гіпертермія) і, кінець кінцем, скорочує тривалість життя. Можна зауважити, що клінічні дослідження людей з ожирінням та надлишковою масою тіла свідчать про розвиток стану хронічного запалення низької інтенсивності, ендотеліальної дисфункції, що збігається з отриманими результатами зростання утворення оксиду азоту у щурів з постнатальним раннім переїданням.

У **підрозділі 3.2** наведено результати дослідження зв'язку між рівнем тиреоїдних гормонів, термогенезом та тривалістю життя при використанні моделей КОД та експериментального Т4-токсикозу. Показано, що у щурів, яких утримували на КОД, зростала тривалість життя, зменшувалась температура тіла, вміст гормонів щитоподібної залози і ця різниця з інтактними тваринами ставала більшою з віком щурів. Представлено молекулярні основи вищенаведених змін: виявлено зміни структури мітохондрій, роз'єднання дихання та фосфорилування, збільшення генерації

супероксидних радикалів печінки, наявність специфічного нового патерну активності антиоксидантних ферментів. Узагальнюючі дані пошукач підкреслює наявність таких змін не тільки у тканинах печінки, а в усьому організмі, що підтверджує наявність зв'язку між тривалістю життя, станом редокс-системи та регуляцією термогенеза. Пошукач порівнює отримані дані з відомими, висловлює власне трактування значення такого зв'язку.

Підрозділ 3.3 описує наслідки інтоксикації організму сульфатом міді, що застосовували через виявлене зниження температури тіла у щурів після такого впливу. На цій моделі автор встановив, що зменшення маси тіла, зниження температури тіла, індукція окисного стресу внаслідок інтоксикації сіллю міді або нормалізація цих показників при курсовому введенні біологічно активної домішки не супроводжувалися змінами функціональної активності щитоподібної залози. Пошукач трактує відсутність змін концентрації Т3 та Т4 при зменшенні концентрації тиреотропного гормону як ознаку відсутності прямого зв'язку між продукуванням ТТГ гіпофізом та концентрацією тиреоїдних гормонів і залученням іншого механізму термогенезу у порівнянні з тваринами на КОД або з Т4-токсикозом.

Висновки. Основні положення роботи сконцентровано у п'яти висновках, які співвідносні до поставлених завдань.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. Основні наукові положення та висновки доповідалися та обговорювалися на фахових вітчизняних та міжнародних наукових конференціях. Матеріали дисертаційної роботи належним чином викладено у наукових публікаціях: за темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 6 статей (5 статей у закордонних фахових виданнях, з яких 2 входять до наукометричної бази Scopus, дві – Crossref), 5 тез доповідей.

Зміст автореферату повністю ідентичний основним положенням дисертації.

Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, сформульованих у дисертації. Сучасний рівень роботи й актуальність підтверджується аналізом 202 джерел вітчизняних та іноземних авторів, майже 40 % з яких мають глибину пошуку 10 років, що свідчить про обізнаність дисертанта у сучасному стані проблеми, що досліджувалась.

Висновки базуються на аналізі отриманих результатів, а їхня вірогідність визначається достатньою кількістю тварин в експериментальних

групах, підбором однорідних за віком груп, використанням достовірних методів дослідження, застосування адекватних методів статистичного аналізу.

Дискусійні положення, зауваження щодо змісту і оформлення дисертації.

Невдачним у Вступі є ствердження, що «температура тіла є регулятором метаболізму», тоді як надалі автор детально описує механізм термогенезу та роль тиреоїдних гормонів.

Автором невірно використаний термін «індукований гіпертиреоз», тому що при введенні тироксину не відтворюються усі патогенетичні ланки гіпертиреозу людини. Більш коректна назва такої моделі у тварин – Т4-токсикоз.

Дискусійним питанням є те, що у роботі акцентується можливість використання дієти, подібної до КОД, у геріатричній практиці для покращення стану людей похилого віку, хоча, як показує автор, зменшення маси тіла на 30% навіть у молодих тварин призводить до подальшої прибавки маси тіла, яка становиться більше за вихідну. Ендокринолозі дійшли думки відносно недоведеної корисності та небезпечності значних коливань маси тіла.

Не зовсім коректно представляти якісні результати групи з невеликої кількості тварин, наприклад, виживаність, у процентах.

У тексті містяться стилістичні та граматичні помилки, а також примітки до таблиць і рисунків оформлені не у відповідності вимогам ДСТУ 3008:2015 «Інформація та документація. Звіти у сфері науки і техніки. Структура та правила оформлювання».

Зауваження не носять принципового характеру і не впливають на позитивну оцінку основних наукових положень і висновків.

Під час рецензування дисертаційної роботи виникли такі запитання:

1. Чи може режим постнатального раннього переїдання мати віддаленими наслідками не тільки збільшення маси тіла, зміну стану щитоподібної залози, підвищений термогенез, дисбаланс про/антиоксидантної системи, а й позначатися на функціонуванні інших систем організму? Зокрема, на репродуктивній?

2. За циклічного режиму годування, що супроводжувалося збільшенням тривалості життя, підвищувався вміст гідроперекисів ліпідів та антиоксидантних ферментів. Чи можна розцінювати цей стан як стан окислювального стресу?

Відповідність дисертації вимогам департаменту атестації кадрів вищої кваліфікації та ліцензування МОН України. Дисертаційна робота роботу Алі Мохаммед Моошлі Ал-Бахадлі «Дослідження механізмів терморегуляції та тривалості життя в експерименті», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук, є завершеною науковою працею, що містить нові, обгрунтовані результати, які є внеском у вирішення питання щодо молекулярних механізмів контролю процесів старіння та тривалості життя. За актуальністю теми, науковою новизною, обсягом та глибиною дослідження вона відповідає вимогам п. 11 щодо кандидатських дисертацій «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013., зі змінами, внесеними постановою Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2015 р № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія.

Офіційний опонент

Завідувач лабораторії репродуктивної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», канд. біол. наук, ст. наук. співробітник

Kgs

Н.О. Карпенко

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
 "ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"
 ПІДПИС ЗАВІРЯЮ
Геннадій Сивак
 (посада) *С. Квібіна* (підпис) 20 19 р.

