

Голові спеціалізованої вченої ради
ДФ 20.051.116
Прикарпатського національного
університету імені Василя Стефаника
доктору біологічних наук,
професору Семчишин Галині Миколаївні
(76018, м. Івано-Франківськ,
вул. Шевченка, 57)

ВІДГУК

офіційного опонента
кандидата біологічних наук, доцента,
доцента кафедри генетики та біотехнології
Львівського національного університету імені Івана Франка
Матійців Наталії Петрівни,
на дисертаційну роботу **Дем'янчука Олега Ігоровича**
«Вплив альфа-кетоглутарату на дрозофіл та мишей: параметри
поведінки, оксидативного стресу та енергетичного обміну»,
подану на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія

1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Актуальність дисертаційної роботи Дем'янчука Олега Ігоровича зумовлена зростаючим інтересом до механізмів старіння та можливостей їх модифікації. Альфа-кетоглутарат є ключовим метаболітом циклу Кребса, який відіграє важливу роль у енергетичному метаболізмі, регуляції оксидативного стресу, автофагії та загальному стані клітинного старіння.

Старіння супроводжується порушеннями метаболічних процесів, розвитком оксидативного стресу та зниженням ефективності антиоксидантної системи. У цьому контексті вивчення впливу екзогенного альфа-кетоглутарату на модельні організми, такі як *Drosophila melanogaster* і лабораторні миші, є важливим для розуміння його потенціалу як геропротектора.

Робота є важливою як для фундаментальної науки, розкриваючи механізми дії альфа-кетоглютарату на різних рівнях організації живих організмів, так і для біомедичних досліджень, спрямованих на продовження здорового життя та профілактику вікових захворювань. Отримані результати можуть стати основою для подальших досліджень у галузі біogerонтології та нейропротекції, а також для розробки дієтичних та фармакологічних методів боротьби зі старінням.

2. Зміст роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Дисертаційна робота складається з вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Вона містить 24 рисунки, 5 таблиць, 2 додатки і викладена на 173 сторінках. Зазначені характеристики роботи забезпечують умови для повного та вичерпного відображення ключових результатів.

Результати дисертаційного дослідження викладені в роботі логічно і відповідають меті і завданням.

Вступ дисертації містить обґрунтування актуальності обраної теми, чітко визначені мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, окреслено наукову новизну та практичне значення роботи, а також зв'язок роботи з науковими програмами, інформацію про апробацію результатів та опис структури дисертації.

Перший розділ присвячений огляду літератури, що стосується впливу альфа-кетоглютарату (АКГ) на процеси старіння та метаболічні порушення у модельних організмів. У цьому розділі автор аналізує попередні дослідження щодо ролі АКГ у продовженні тривалості життя та уповільненні старіння, а також можливі механізми його дії, включаючи модулювання про- та антиоксидантного захисту та імітацію ефектів калорійного обмеження. Цей огляд слугує теоретичною основою для подальших експериментальних досліджень автора, спрямованих на оцінку геропротекторних властивостей альфа-кетоглютарату в плодової мушки та лабораторних мишей.

У **другому розділі** дисертаційної роботи детально описані умови утримання модельних організмів, схеми експериментів та методики, що були використані для визначення поведінкових, фізіологічних та біохімічних показників.

Третій розділ висвітлює результати досліджень дисертанта про вплив екзогенного альфа-кетоглутарату на когнітивні функції, метаболічні процеси та антиоксидантний статус мозку лабораторних мишей, а також на тривалість життя, фізіологічні та біохімічні показники у плодової мухи.

У цьому розділі описано, як альфа-кетоглутарат впливає на тривалість життя дрозофіли, рівень оксидативного стресу та активність антиоксидантних систем на різних вікових етапах. Крім того, досліджується стан роботи мітохондрій та можливі механізми продовження життєвого циклу під впливом цієї сполуки.

Також детально розглядається вплив альфа-кетоглутарату на поведінку мишей у тесті відкритого поля, що дозволяє оцінити когнітивні функції, рівень тривожності та загальну рухову активність. Паралельно проводиться оцінка біохімічних змін у мозку, включаючи рівень оксидативного стресу, активність антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази) та параметри енергетичного метаболізму.

Четвертий розділ дисертації присвячений узагальненню та обговоренню отриманих результатів дослідження впливу альфа-кетоглутарату на модельні організми. У цьому розділі здобувач аналізує, як екзогенний альфа-кетоглутарат впливає на тривалість життя, поведінкові параметри, оксидативний стрес та енергетичний обмін у цих організмів. Особлива увага приділяється порівнянню ефектів АКГ на фоні споживанні базової та висококалорійної їжі. Автор також обговорює можливі механізми дії альфа-кетоглутарату, включаючи його роль у регуляції про- та антиоксидантного балансу, енергетичного метаболізму та автофагії. Цей розділ підсумовує основні висновки дослідження та окреслює перспективи подальших наукових пошуків у цьому напрямку.

П'ятий розділ дисертації містить загальні висновки, які підсумовують результати проведених досліджень щодо впливу альфа-кетоглутарату на параметри поведінки, оксидативного стресу та енергетичного обміну у дрозофіл та мишей. У цьому розділі автор узагальнює основні наукові досягнення роботи та окреслює перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.

Висновки дисертації Дем'янчука О.І. логічно випливають з представленого матеріалу, свідчать про виконання поставлених завдань, досягнення мети дослідження та підкреслюють його наукову і практичну цінність.

Список використаних джерел містить сучасні наукові публікації, фундаментальні праці та актуальні дослідження у галузі біології.

У **додатках** наведені довідка про впровадження результатів дисертаційного дослідження у навчальний процес Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника та список праць здобувача.

3. Наукова новизна дослідження.

Наукова новизна дисертаційного дослідження Дем'янчук О.І. полягає в комплексному аналізі впливу екзогенного альфа-кетоглутарату на процеси старіння та метаболізм у модельних організмах – *Drosophila melanogaster* і *Mus musculus*.

У роботі вперше показано, що додавання альфа-кетоглутарату до раціону може змінювати тривалість життя та фізіологічні параметри залежно від складу харчування. Зокрема, встановлено, що альфа-кетоглутарат сприяє збільшенню тривалості життя мух при дієті з низьким вмістом білків і високим рівнем сахарози, тоді як за стандартного харчування такого ефекту не спостерігається.

Крім того, проведено оцінку впливу альфа-кетоглутарату на поведінкові та біохімічні показники мишей, що отримували стандартний і висококалорійний раціон. Особливу увагу приділено когнітивним функціям та рівню оксидативного стресу в корі головного мозку.

Отримані результати розширюють уявлення про механізми дії альфа-кетоглутарату та його можливі геропротекторні властивості, що відкриває

перспективи для розробки нових підходів до уповільнення старіння та профілактики вікових патологій.

4. Повнота відображення в опублікованих роботах наукових положень, висновків та результатів.

Результати дисертаційного дослідження були висвітлені у трьох наукових працях, зокрема в двох статтях у закордонних журналах, що індексуються в наукометричних базах Scopus та Web of Science, і одній статті у науковому фаховому виданні України (категорії Б). Також результати дослідження були апробовані на 6 наукових конференціях різного рівня.

5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.

Як слідує зі Вступу до дисертаційного дослідження, робота Дем'янчука О.І. виконана на кафедрі біохімії та біотехнології Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, і вона є частиною наукової тематики кафедри «Інтермедіати фенілпропаноїдного шляху як речовини для продовження тривалості і якості життя» (№ держреєстрації – 0120U104755, 21 жовтня 2020 – 31 грудня 2021, травень-листопад 2023). Дисертант був співвиконавцем проєкту та проводив частину досліджень. Також робота частково профінансована у рамках проєктів Міністерства освіти і науки України «Корекція метаболічного синдрому збагаченими сульфорафаном препаратами з проростків броколі» (№ держреєстрації – 0122U000894, з 1 січня 2022 по 31 грудня 2024 року) та «Пошук маркерів посттравматичного стресового розладу на основі показників оксидативного стресу та запалення» (№ держреєстрації – 0123U101790, з 27 березня 2023 по 31 грудня 2025 року)

6. Відомості про дотримання академічної доброчесності.

У тексті дисертації та наукових публікаціях Дем'янчука О.І. відсутні порушення академічної доброчесності.

7. Оцінка мови і стилю викладення матеріалу дисертації.

Мова і стиль викладення матеріалу дисертації Дем'янчука О.І. відповідають вимогам академічного письма. Використовується фахова термінологія з біохімії, геронтології та нейробиології, що забезпечує коректність подачі матеріалу. Робота структурована послідовно – від

теоретичних основ до експериментальних досліджень і висновків, що сприяє легшому сприйняттю інформації. Виклад є обґрунтованим, адже всі твердження підкріплюються результатами експериментів, статистичними даними та посиланнями на наукові джерела. Висновки базуються на кількісних даних, що забезпечує об'єктивність аналізу та виключає суб'єктивні трактування. Матеріал поданий без публіцистичних елементів або емоційних оцінок, що повністю відповідає вимогам академічного стилю.

8. Зауваження до змісту та тексту дисертації.

Загальна оцінка роботи є позитивною, та все ж, слід відзначити поодинокі стилістичні неточності: (термін «штам» не варто вживати відносно дрозофіли та мишей; не скрізь назви генів та генотипи зазначені курсивом, а на стр. 38. назви генів подано частково у перекладі).

Обговорення деяких запитань допоможе глибшому розумінню проведеної роботи.

1. Який саме зв'язок між подовженою тривалістю життя та раннім розвитком у особин, які були основою для довгоживучої сублінії дрозофіли?

2. Чим зумовлений вибір саме таких поведінкових тестів? Чи були гіпотетичні припущення про прямий механізм впливу АКГ?

3. Як пояснити зниження активності антиоксидантних ферментів, каталази та GST під впливом АКГ, при цьому незмінний рівень маркерів оксидативного стресу?

4. Запитання для дискусійного обговорення: чи завжди активація автофагії може вважатись бажаним проявом, який сприятиме геропротекції?

Висловлені запитання та зауваження не знижують загальної позитивної оцінки результатів дисертації.

9. Загальний висновок.

Дисертаційна робота Дем'янчука Олега Ігоровича на тему «Вплив альфа-кетоглютарату на дрозофіл та мишей: параметри поведінки, оксидативного стресу та енергетичного обміну», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, є комплексним, цілісним, завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, науковою

значущістю здобутих дисертантом результатів, дисертація відповідає спеціальності 091 Біологія та вимогам наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» (зі змінами), «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 р. № 44 (зі змінами), а її автор – Дем'янчук Олег Ігорович на підставі прилюдного захисту заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія зі спеціальності 091 Біологія.

Офіційний опонент:
кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри генетики та біотехнології
Львівського національного університету
імені Івана Франка

Наталія МАТІЙЦІВ