

До разової спеціалізованої ради  
ДФ 35.051.140  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка  
м. Львів, вул. Університетська, 1

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Манька Богдана Володимировича  
за темою: “Особливості енергетичного забезпечення екзокринних клітин  
підшлункової залози за різних функціональних станів”, яка представлена  
на здобуття ступеня доктора філософії  
з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія

**Актуальність теми дисертації.** Актуальність дисертаційної роботи Манька Б.В. обґрунтована необхідністю вивчення механізмів біоенергетичних процесів у ацинарних клітинах підшлункової залози, як за фізіологічних, так і патологічних умов.

Підшлункова залоза відіграє винятково важливу роль у процесах травлення й обміну речовин. Її ацинарні клітини забезпечують синтез, накопичення та секрецію травних ензимів. Для проходження цих процесів необхідною умовою є наявність значних запасів енергії у вигляді АТФ, поновлення яких відбувається, переважно, завдяки функціонуванню мітохондрій.

Ожиріння є одним із чинників, які змінюють метаболічні процеси організму в цілому. За його розвитку зростає ризик не лише серцево-судинних захворювань чи діабету, а й неалкогольної хвороби підшлункової залози, гострого панкреатиту та жовчнокам'яної хвороби. Основною причиною розвитку ожиріння вважають порушення балансу між кількістю тієї енергії, яка надходить до організму, та тієї, яка витрачається ним. Проте даних щодо порушень енергетичного обміну в ацинарних клітинах підшлункової залози за висококалорійних дієт мало, хоча сама проблема – надзвичайно актуальна.

Полярографічна реєстрація швидкості клітинного дихання є дуже важливим підходом до біоенергетичних досліджень змін у метаболізмі різноманітних органів, зокрема і підшлункової залози. Цей, перевірений часом, метод дає змогу зареєструвати навіть найменші зміни у диханні й окисному фосфорилуванні мітохондрій. Проте аналіз записаних сигналів є досить часозатратним, складним і суб'єктивним процесом. Створення нових, сучасних методів автоматизації обчислень дає змогу не тільки зекономити час і зусилля дослідників, а й мінімізувати вплив значної кількості чинників на якість отриманого результату. Тому вибір теми дослідження цілком виправданий, воно має важливе теоретичне і практичне значення, а актуальність роботи не викликає жодного сумніву.

**Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертаційну роботу виконано на кафедрі фізіології людини і

тварин та Центру колективного користування клітинної біології та біоенергетики Львівського національного університету імені Івана Франка в рамках держбюджетних тем «Адаптаційний потенціал мітохондрій секреторних клітин підшлункової залози і печінки у нормі та за розвитку патології» (2018–2020 рр., № держреєстрації 0118U003604), «Функціональна оцінка мітохондрій: пайплайн для виявлення механізмів передпатологічних станів травних залоз» (2023–2025 рр., № держреєстрації 0123U101951), а також проекту у межах робочого часу викладачів і аспірантів «Транскрипційна і функціональна адаптація мітохондрій підшлункової залози та печінки до дістарних чинників» (2021–2023 рр., № держреєстрації 0123U110302).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота Манька Б.В. виконана на високому науково-методичному рівні з використанням сучасних методів експериментальних досліджень – фізіологічних, біохімічних, фізико-хімічних, прикладних, статистичних. Основні наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, логічно випливають із одержаних результатів і ґрунтуються на їх глибокому аналізі й узагальненні. Вони відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Отримані результати досліджень опрацьовували статистично та здійснювали необхідні математичні розрахунки у програмі Microsoft Office Excel та за допомогою програмного забезпечення OriginPro 2018. Достовірність відмінності між групами для парних експериментів *in vitro* визначали за допомогою двофакторного аналізу ANOVA з повторюваними вимірюваннями з подальшими *post-hoc* t-тестами з корекцією Голм-Бонферроні, у разі значної взаємодії між факторами або в межах одного фактора з більш, ніж двома рівнями, коли взаємодія не була доведена.

**Основні наукові результати, одержані автором, та їхня новизна.** Дисертант отримав значний обсяг наукових результатів, які характеризуються новизною.

Розроблено автоматизоване програмне рішення у вигляді авторського алгоритму для аналізу полярографічних записів із автоматичною корекцією артефактів, осциляторних і випадкових шумів, а також пошуку оптимальних зон для обчислення.

Уперше показано, що стабільність роз'єданого дихання є тим вищою, чим більша життєздатність клітин ізольованих ацинусів підшлункової залози. Запропоновано використовувати стабільність роз'єданого дихання як новий метаболічний функціональний тест для оцінки життєздатності ізольованих клітин.

Уперше встановлено, що жовчна кислота TLC-S за низької концентрації (0,5 ммоль/л) призводить до порушення генерації мембранного потенціалу мітохондрій внаслідок порушення окиснення аланіну, але не пірувату. У високій концентрації (2 ммоль/л) TLC-S спричиняє порушення цілісності плазматичної

і/чи внутрішньоклітинних мембран і, як наслідок, зниження життєздатності ацинарних клітин підшлункової залози.

Уперше з'ясовано, що короткочасні (7 тижнів) дієти з високим вмістом жиру та/або цукру не спричиняють (порівняно з контролем) збільшення маси тіла, печінки, рівня глюкози, тригліцеридів та ліпопротеїнів високої та низької щільності у плазмі крові.

Уперше досліджено, що обидві короткочасні висококалорійні дієти – з високим вмістом жиру та/або цукру – не мають прямого впливу на дихальну функцію мітохондрій печінки у щурів без ознак ожиріння.

Уперше показано, що мітохондрії ацинарних клітин підшлункової залози здатні утилізувати кетонові тіла, про що свідчить збільшення максимальної швидкості роз'єданого дихання та приріст НАД(Ф)Н-автофлуоресценції за окиснення 3-гідроксибутирату.

***Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.*** Теоретична цінність наукових результатів представленої роботи полягає у з'ясуванні механізмів дії деяких чинників середовища на мітохондріальні процеси в ацинарних клітинах підшлункової залози. Результати досліджень можуть бути використані для розробки профілактичних заходів, спрямованих на запобігання розвитку захворювань підшлункової залози.

Отримані дисертантом результати досліджень будуть впроваджені у навчальний процес і наукову роботу кафедри фізіології людини і тварин, а також біофізики та біоінформатики біологічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка. Розроблене автоматизоване програмне рішення алгоритму для аналізу полярографічних записів із автоматичною корекцією артефактів, осциляторних і випадкових шумів та пошуком оптимальних зон для обчислення будуть використані іншими дослідниками.

***Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.*** Основні наукові результати, положення та висновки дисертації пройшли апробацію на міжнародних наукових конференціях, а також на наукових семінарах кафедри фізіології людини і тварин та на щорічних звітних наукових конференціях співробітників біологічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 2 статті у фахових наукових виданнях, які належать до міжнародної наукометричної бази Scopus, 1 статтю у фаховому виданні України, а також 4 тез доповідей на міжнародних наукових конференціях.

Сукупність усіх публікацій відображає викладені у дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам пунктів 8, 9 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 (з наступними змінами).

**Відомості про дотримання академічної доброчесності.** У наукових публікаціях і дисертаційній роботі Манька Богдана Володимировича на тему “Особливості енергетичного забезпечення екзокринних клітин підшлункової залози за різних функціональних станів” не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, які могли би поставити під сумнів самостійність виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, усі цитати правильно позначені та вказані у списку використаних джерел літератури.

**Структура та зміст дисертації.** Дисертаційна робота відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40.

Дисертацію викладено на 138 сторінках українською мовою, основна частина складається з 90 сторінок, проілюстрована 26 рисунками та 7 таблицями. Робота містить анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, результати досліджень та їх обговорення, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаної літератури та додаток. До списку джерел літератури входять 118 найменувань, із них 116 – латиницею.

Дисертаційна робота розпочинається з анотації, ключових слів і списку публікацій за темою дисертації, які написані державною й англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати досліджень зі зазначенням наукової новизни та практичного значення.

У “**Вступі**” (с. 20–25) обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету та завдання дослідження, розкрито наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, описані методи досліджень, висвітлено особистий внесок здобувача й апробацію результатів, їх публікацію, обсяг і структуру дисертації.

У першому розділі дисертації “**Огляд літератури**” (с. 26–38) дисертант ґрунтовно проаналізував джерела літератури, які характеризують особливості енергетичного забезпечення ацинарних клітин підшлункової залози, а саме: регуляцію екзокринної функції, процеси мітохондріального дихання за впливу біологічно активних речовин. Автором також проведений глибокий аналіз даних літератури щодо складності цифрового аналізу біологічних сигналів та полярограм.

Наукова оцінка виконаного аналізу літератури дає усі підстави вважати, що Манько Б.В. відмінно володіє сучасною науковою інформацією та здобув достатній обсяг знань із напряму досліджень за темою дисертації.

У другому розділі “**Матеріали та методи дослідження**” (с. 39–51) достатньо детально представлені методи досліджень, які відповідають меті та завданням дисертаційної роботи. Дисертантом описані методи, які були використані у дослідженнях, а саме: моделювання дієти із високим вмістом жиру і/або цукру у щурів; реєстрація маси тіла та вісцерального жиру; ізолювання панкреатичних ацинусів; виділення мітохондрій печінки; визначення

концентрації глюкози у крові; оцінка показників ліпідного обміну; полярографічне вимірювання швидкості споживання кисню клітинами; флуоресцентна мікроскопія для оцінки рівня життєздатності клітин; розробка алгоритмів; а також статистичний аналіз отриманих результатів.

У третьому розділі “**Результати досліджень та їх обговорення**” (с. 52–111) представлені результати досліджень біоенергетичних процесів у ацинарних клітинах підшлункової залози за різних функціональних станів організму. Описано принцип роботи і результати тестування алгоритму обробки полярограм та визначення швидкості зміни показника поглинання кисню. Досліджено залежність роз’єданого дихання ізольованих ацинусів підшлункової залози від життєздатності клітин. З’ясовано вплив жовчної кислоти TLCS на життєздатність ацинарних клітин підшлункової залози та рівень мембранного потенціалу їхніх мітохондрій. Вивчено вплив різних дієт на біоенергетичні функції мітохондрій ацинарних клітин підшлункової залози. Отримані результати досліджень висвітлено у таблицях і рисунках.

Четвертий розділ “**Узагальнення**” (с. 112–115) містить аналіз одержаних результатів власних досліджень з обговоренням виявлених змін основних досліджуваних показників. У цьому розділі дисертант ставить проблемні питання, на які дає науково обґрунтовані відповіді, що підтверджуються отриманими результатами.

Оцінюючи матеріали четвертого розділу, варто відзначити наукову глибину проведеного дисертантом аналізу отриманих даних. На основі вивчення матеріалів цього розділу, зокрема, можна стверджувати, що викладені у дисертаційній роботі результати достатньо науково опрацьовані та співставленні з даними літератури. Проведений аналіз результатів власних досліджень та їх узагальнення у четвертому розділі дало змогу автору зробити науково-обґрунтовані висновки, які впливають із представленого у дисертації фактичного матеріалу.

Шість **висновків** (с. 116–117), які наведені у роботі, узагальнюють та достатньо повно висвітлюють одержані результати й основні положення дисертації.

**Список використаної літератури** (с. 118–135) оформлений за встановленим стандартом, містить 118 публікацій.

У Додатку А (с. 136–138) представлено список публікацій здобувача та відомості про апробацію результатів дисертації.

*Зауваження до дисертації.* Детальний розгляд дисертаційної роботи Манька Б.В. свідчить про те, що цей науковий проект є підсумком завершених досліджень, які під час їх виконання були всебічно аналізовані автором. Основні положення дисертації науково аргументовані та повною мірою відображені у наукових публікаціях. Висловлюючи позитивну оцінку дисертаційної роботи у цілому, варто зробити окремі зауваження, які виникли у процесі її аналізу:

1. Неповні заголовки підрозділів тексту дисертації, зокрема:

- п. 2.2 “Модель хронічного дослідження” (чого?);
- п. 2.7 “Полярнографічне вимірювання швидкості споживання кисню” (ким чи чим?);
- п. 2.9 “Методи розробки алгоритмів” (яких?) тощо.

2. У розділі “Узагальнення” немає підсумкової схеми, на якій було би зображено можливі механізми процесів енергетичного забезпечення ацинарних клітин підшлункової залози за різних функціональних станів на основі отриманих результатів дисертаційного дослідження.

3. У тексті дисертації трапляються деякі технічні та мовленнєві помилки і неточності на кшталт: “обрахунки”, “чисельні”, “ncreas” тощо.

Однак, виявлені недоліки та упущення суттєво не впливають на науковий і методичний рівень дисертаційної роботи, а тому не зменшують теоретичного і практичного значення одержаних результатів.

***Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам.***  
Дисертаційна робота Манька Богдана Володимировича на тему “Особливості енергетичного забезпечення екзокринних клітин підшлункової залози за різних функціональних станів” є завершеною науковою працею, яка за актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу й інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, науково-теоретичним і практичним значенням та кількістю публікацій повністю відповідає вимогам 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 (із змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341 та від 19.05.2023 року № 502), а дисертант, Манько Богдан Володимирович, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми й індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

**Рецензент:**

Кандидат біологічних наук, доцент,  
доцент кафедри фізіології людини і тварин  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка

**Володимир МЕРЛАВСЬКИЙ**