

РЕНЦЕНЗІЯ

**Професора кафедри медичної біології та спортивної дієтології
Національного університету фізичного виховання і спорту України,
доктора біологічних наук, професора ІЛЬІНА Володимира Миколайовича
на дисертаційну роботу ГУРЕНКО Ольги Олександрівни
«Корекція порушень функціонального стану серцево-судинної системи,
вуглеводного, ліпідного обміну та мікробіому кишки під впливом програм
оздоровчого фітнесу різної спрямованості у жінок із метаболічним синдромом»
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія
за спеціальністю 091 Біологія**

Актуальність обраної теми. Дисертаційна робота присвячена дослідженню метаболічного синдрому (МС) як системного дизрегуляторного фенотипу, у межах якого центральне ожиріння, інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія та гемодинамічні порушення формують взаємопов'язану патофізіологічну мережу. Провідними механізмами МС є порушення енергетичного обміну, ліпотоксичність, хронічне запалення, оксидативно-нітрозативний стрес та ендотеліальна дисфункція.

Суттєва роль у формуванні метаболічних порушень належить кишковому мікробіому, який розглядається як інтегральний модифікатор метаболічного гомеостазу та активний учасник етіопатогенезу МС.

МС також розглядається як стан системної дизрегуляції, що формується внаслідок порушення інтегративної взаємодії між центральними та периферичними ланками гомеостазу і характеризується дисбалансом автономної нервової системи зі зміщенням у бік симпатичної домінації та зниженням вагусної модуляції. У межах осі «кишечник–мозок–серцево-судинна система» мікробіом-асоційовані метаболіти, нейроімунні механізми та автономний контроль серцевого ритму формують взаємопов'язану регуляторну систему, порушення якої сприяє розвитку МС. Функціональна інтеграція мікробіомних змін із параметрами автономної регуляції при МС залишається вивченою фрагментарно та переважно на асоціативному рівні.

Залишається недостатньо з'ясованою типозалежна дія фізичних навантажень на функціональний стан, автономну регуляцію та мікробіом-опосередковані метаболічні адаптації у жінок із МС, що визначає наукове підґрунтя даної роботи.

Незважаючи на значний прогрес у вивченні окремих компонентів МС, відсутність інтегративної моделі, що поєднує метаболічні, нейровегетативні та мікробіом-опосередковані механізми, зумовлює актуальність даного комплексного дослідження коригувального впливу програм оздоровчого фітнесу різної спрямованості на функціональний стан серцево-судинної системи, показники вуглеводного та ліпідного обміну та структурно-функціональні особливості кишкового мікробіому у жінок із МС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано на кафедрі медичної біології та спортивної

дієтології Національного університету фізичного виховання і спорту України. Дослідження проведено відповідно до Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2016–2020 рр. за темою «Особливості соматичних, вісцеральних та сенсорних систем у кваліфікованих спортсменів на різних етапах підготовки»; Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021–2025 рр. за темою 2.8 «Вплив ендогенних та екзогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (номер державної реєстрації 012U108187). Окремі етапи дисертаційного дослідження виконано у рамках міжнародного проєкту PRophylactive Education & Actions for Cardiovascular diseases and diabeTes (PREACT) (EU4H Project Grants) (2024–2026), що забезпечило додаткову науково-практичну інтеграцію результатів у контекст профілактики серцево-судинних захворювань і цукрового діабету.

Внесок здобувача полягав у встановленні особливостей корекції порушень функціонального стану серцево-судинної системи, показників вуглеводного й ліпідного обміну та складу кишкового мікробіому у жінок із МС під впливом програм оздоровчого фітнесу різної спрямованості.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що висвітлені в дисертаційній роботі, повною мірою відповідають меті і завданням та обґрунтовані наведеними даними згідно з результатами дослідження. Розв'язання поставлених у роботі завдань супроводжується використанням комплексу взаємозв'язаних сучасних валідних методів дослідження.

Отримані результати дослідження базуються на інформативних методах та фактичному матеріалі, що цілком забезпечує належну достовірність і обґрунтованість основних наукових положень дисертаційної роботи та сформульованих у ній висновків. Ступінь вірогідності отриманих кількісних даних забезпечений значним обсягом дослідження, тривалістю дослідження, кількістю випробовуваних, отриманими цифровими даними, використанням у роботі сучасних методів дослідження та застосуванням адекватних методів математичного опрацювання матеріалів.

Достовірність і новизна отриманих наукових результатів. В ході дослідження використовувались сучасні та адекватні меті і завданням методи - біохімічні (імуноферментний аналіз (ELISA), глюкозооксидазний ферментативно-колориметричний метод, прямий гомогенний ферментативний метод, розрахунковий метод Фрідевальда, кінетичний спектрофотометричний метод, хемілюмінесцентний імуноаналіз); фізіологічні (вимірювання артеріального тиску осцилометричним методом, оцінка варіабельності серцевого ритму, електрокардіографічне дослідження, функціональні проби серцево-судинної системи - ортостатична проба, проба Руф'є, проба Генчі); морфометричні (біоімпедансометрія, антропометричні методи дослідження); молекулярно-генетичні (ПЛР real time; 16S rRNA секвенування для оцінки бактеріального складу).

Достовірність результатів, отриманих при дослідженні, підтверджується достатньою кількістю обстежених спортсменів, обраною методикою організації дослідження. Положення та висновки сформульовані в дисертації є обґрунтованими та достовірними, оскільки базуються на достатньому фактичному матеріалі.

Наукова новизна одержаних наукових результатів полягає в тому, що:

– *вперше встановлено*, що порушення вуглеводного та ліпідного обміну у жінок з МС супроводжуються зниженням показників варіабельності серцевого ритму, що відображає дисфункцію автономної нервової системи, та змінами структурно-функціональних характеристик кишкового мікробіому, що підтверджується тісними вірогідними кореляційними зв'язками між рівнем інсулінорезистентності, показниками глікемічного контролю, автономною регуляцією серцевого ритму та параметрами мікробіомної композиції.

– *вперше встановлено* статистично значущі асоціації між таксономічною структурою кишкової мікробіоти та показниками варіабельності серцевого ритму. Підвищення частки Firmicutes асоціювалась із вищим рівнем інтегральної варіабельності серцевого ритму та більшою спектральною потужністю коливань, тоді як підвищення частки Bacteroidetes - зі зниженням інтегральної варіабельності та спектральної потужності HRV. Інтегральне мікробіомне співвідношення (індекс Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) позитивно корелює із низкою часових і спектральних показників що відображає зв'язок з параметрами автономної регуляції серцевого ритму; встановлено роль автономної дисфункції як інтегративної ланки, що поєднує метаболічні порушення з мікробіом-асоційованими змінами;

– *вперше встановлено*, що різноспрямовані фізичні навантаження зумовлюють специфічні зміни структурно-функціональних характеристик кишкового мікробіому, які асоціюються з динамікою показників інсулінорезистентності та варіабельності серцевого ритму у жінок із метаболічним синдромом. Показано, що зміни параметрів автономної регуляції серцевого ритму відображають особливості адаптаційних реакцій організму та корелюють з метаболічними й мікробіомними порушеннями.

– *вперше обґрунтовано* доцільність використання показників варіабельності серцевого ритму як чутливих функціональних маркерів ранніх позитивних змін метаболічного стану та мікробіом-опосередкованої адаптації у відповідь на фізичні навантаження різної спрямованості у жінок із метаболічним синдромом.

Практичне значення роботи полягає в тому, що результати дисертаційного дослідження мають важливе практичне значення для фізіології людини, спортивної та клінічної фізіології, оскільки поглиблюють уявлення про механізми регуляції кардіометаболічного гомеостазу у жінок із МС та обґрунтовують доцільність застосування фізичних навантажень різної спрямованості як засобу немедикаментозної корекції системних метаболічних порушень.

Результати дослідження можуть бути використані при розробці та впровадженні індивідуалізованих програм оздоровчого фітнесу, фізичної

реабілітації та профілактики МС у клінічній і реабілітаційній практиці, а також у діяльності фахівців зі спортивної медицини та фізичної терапії. Отримані положення доцільно використовувати в освітньому процесі закладів вищої освіти при викладанні дисциплін з фізіології людини, клінічної фізіології, спортивної медицини та фізичної реабілітації.

Результати досліджень впроваджено в освітній процес кафедри освітній процес кафедри медичної біології та спортивної дієтології Національного університету фізичного виховання і спорту України (03.09.2024 р.).

Основні теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи впроваджено у науково-дослідну роботу приватної генетичної компанії ТОВ «Хюмесс» (20.09.2024 р.), у діяльність спортивного комплексу «Олімпійський стиль» (18. 10. 2024 р.).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні наукові положення дисертації опубліковано в наукових журналах та представлено в тезах на науково-практичних конференціях різного рівня. В опублікованих наукових працях зі співавторами та без дисертант самостійно виконав експериментальну частину дослідження та проаналізував отримані результати.

Наукові результати дисертаційної роботи висвітлені в 9 наукових публікаціях: 5 статей у наукових виданнях з переліку наукових фахових видань України, 4 публікації додатково відображають наукові результати дисертації.

Характеристика основних положень роботи. Структура роботи має логічну завершеність. Дисертаційна робота викладена на 184 сторінках тексту комп'ютерного набору державною мовою. Вона складається з анотацій, переліку умовних позначень, вступу, п'яти розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 11 таблицями та 7 рисунками. У літературному огляді використано 224 бібліографічних описів.

У вступі дисертації обґрунтовано актуальність обраної теми роботи, окреслено зв'язок роботи з науковими планами, темами, сформульовано об'єкт, предмет, мету, завдання, методи дослідження, розкрито наукову новизну, практичне значення роботи, наведено дані про апробацію отриманих результатів, структуру роботи.

У першому розділі «**Функціональний стан серцево-судинної системи, мікробіому кишки при порушенні вуглеводного та ліпідного обміну на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури)**» автором проаналізовано стан досліджуваної проблеми, здійснено аналіз наукової літератури щодо визначення, етіології, поширеності, патогенезу, клінічних проявів МС, його окремих компонентів (серцево судинної системи, молекулярно-генетичних механізмів кардіометаболічних порушень, кишкового мікробіома як регулятор метаболічного та серцевосудинного гомеостазу, взаємозв'язку фізичних навантажень різної спрямованості з модуляцією мікробіому кишки, вуглеводного та ліпідного метаболізму).

У першому розділі доведено наявність наукової проблеми та актуальність теми дослідження. Аналіз наукової літератури дозволив виявити ступінь вивченості досліджуваної проблеми.

У другому розділі «**Методи та організація дослідження**» відповідно до мети та завдань дослідження обґрунтовано використання методів дослідження, описано організацію дослідження і контингент обстежених осіб. В роботі було застосовано групу методів дослідження, що дозволило отримати інформативні дані. Дослідження проводили у чотири етапи, які вирішували самостійні завдання роботи. Дослідження проведені на кафедрі медико-біологічних дисциплін НУФВСУ.

У дослідження було приймала участь 68 жінок другого періоду зрілого віку від 36 до 57 років. Всі учасниці відповідали критеріям включення та не мали протипоказань до участі у програмованих фізичних навантаженнях.

Серед теоретичних методів наукового дослідження було застосовано аналіз та узагальнення даних науково методичної літератури, який проводився для визначення проблематики дослідження, формулювання мети та завдань дослідження, обґрунтування технології застосування капи в якості системного чинника вдосконалення спортивної підготовки веслувальників. Емпіричні методи наукового дослідження були представлені широкою групою методів (біохімічних, фізіологічних, морфометричних, молекулярно-генетичних). Методи математичної статистики було спрямовано на аналіз емпіричних даних з метою належного статистичного підтвердження висунутих гіпотез.

Дослідження проведено відповідно до міжнародних норм біоетики і законодавства України. Кожен з обстежуваних отримав інформацію стосовно мети, засобів та порядку проведення дослідження і надав письмову згоду на участь у дослідженні.

У третьому розділі «**Функціональний стан серцево-судинної системи, показники вуглеводного і ліпідного гомеостазу та склад кишкового мікробіому у жінок із метаболічним синдромом**» дисертантом здійснено дослідження функціонального стану серцево-судинної системи у жінок із МС, визначені антропометричні характеристики та загальний соматофункціональний статус жінок із МС, виявлено структуру та кількісний склад кишкового мікробіому у жінок з МС, за допомогою кореляційного аналізу між показниками варіабельності серцевого ритму та відносною кількістю основних бактеріальних таксонів *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, а також співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B-індекс) проведена оцінка потенційного впливу складу мікробіому кишечника на функціональний стан автономної нервової системи.

Встановлено, що у жінок із МС порівняно з умовно здоровою контрольною групою наявні системні вихідні відмінності за чотирма блоками показників: параметрами варіабельності серцевого ритму, маркерами вуглеводного та ліпідного обміну, антропометрично-соматофункціональними характеристиками, а також філум-рівневим складом кишкового мікробіому. Крім того, встановлено наявність статистично значущих асоціацій між таксономічною структурою мікробіому та показниками варіабельності

серцевого ритму, що підтверджує взаємопов'язаність мікробіологічних і нейровегетативних характеристик у досліджуваній когорті.

У четвертому розділі «Вплив програм оздоровчого фітнесу різної спрямованості на композицію мікробіому кишки, показники та біохімічні показники у жінок з метаболічним синдромом» здобувачкою висвітлено адаптаційні зміни кардіореспіраторної функціональної спроможності у жінок з МС, дана оцінка відмінностей у кількісних змінах мікробіому кишківника під впливом низькоінтенсивних фізичних навантажень аеробної та силової спрямованості, проаналізовані зміни показників вуглеводного та ліпідного обміну у жінок із МС під впливом низькоінтенсивних фізичних навантажень аеробної та силової спрямованості. та кореляційні взаємозв'язки між показниками вуглеводного та ліпідного обміну і кількісними змінами мікробіому кишківника надано докладну порівняльну характеристику впливу силових та аеробних фізичних навантажень на ліпідний, вуглеводний метаболізм та профіль мікробіому.

Встановлено, що низькоінтенсивні фізичні навантаження аеробної та силової спрямованості протягом 12 тижнів зумовлюють різноспрямовані адаптаційні зміни таксономічної структури кишкового мікробіому та біохімічних маркерів вуглеводного і ліпідного обміну у жінок із МС, формуючи специфічні профілі метаболічної відповіді залежно від типу м'язової роботи. Обидва режими м'язової роботи сприяють покращенню метаболічного гомеостазу, проте вираженість ефектів різниться: силова програма більшою мірою асоціюється з поліпшенням інтегральних маркерів вуглеводного обміну та інсулінорезистентності, тоді як аеробна - з більш вираженою позитивною динамікою атерогенних компонентів ліпідного профілю.

Таким чином, низькоінтенсивні аеробні та силові фізичні навантаження у жінок із метаболічним синдромом забезпечують метаболічно значущу адаптацію, яка проявляється покращенням вуглеводного та/або ліпідного профілю та супроводжується перебудовою таксономічної структури кишкового мікробіому, що може розглядатися як один із механізмів реалізації тренувальних ефектів.

У п'ятому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертанткою узагальнено результати дисертаційного дослідження, окреслено їх практичну та теоретичну значущість, висвітлено та обговорено дискусійні питання, виділено ключові закономірності тренувальної адаптації, порівняно специфіку метаболічної відповіді на силові та аеробні навантаження і визначено найбільш інформативні показники, які можуть розглядатися як маркери ефективності немедикаментозної корекції МС у жінок другого періоду зрілого віку. Окрему увагу приділено аналізу кореляційних взаємозв'язків між метаболічними показниками та мікробіотним профілем як потенційної ланки, що модулює реалізацію адаптивних ефектів м'язової діяльності.

Отримані власні дані авторка співставила з результатами спеціальної наукової літератури.

Робота містить висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки, де відображені в тому числі акти впровадження результатів

дослідження. За структурою та змістом дисертаційне дослідження має логічне викладення матеріалу, послідовну побудову, що дозволяє отримати уявлення про досягнення мети та завдань роботи. Матеріал дисертаційної роботи викладено державною мовою, науковим стилем.

Зауваження та дискусійні положення щодо змісту дисертаційної роботи. Суттєвих зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи в цілому немає. Позитивно оцінюючи дисертацію ГУРЕНКО Ольги Олександрівни можна зазначити деякі зауваження, побажання і дискусійні питання:

1. Чому спектральний аналіз ВСР проводився тільки для групи ГПАТ (n=30)?
2. Відсутні дані про те, як розраховувався індекс адаптаційного резерву серця (IARS). Його оцінка базується на аналізі показників ВСР, складу тіла, м'язової сили та антропометричних даних та інші.
3. Чому для оцінки потенційного впливу складу мікробіому кишечника були взяті саме такі бактеріальні таксони як Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteri Це було обумовлено тільки наявністю відповідних праймерів або якимись іншими міркуваннями?
4. На мій погляд дуже багато місце займає в дисертації розділ «Методи та організація дослідження». Його можна скоротити за рахунок дуже детального опису загально звісних молекулярно-генетичних методів і методів математичної статистики.
5. Перелік умовних позначень та скорочень дається, як правило, в алфавітному порядку.

Вказані зауваження є лише предметом обговорення і дискусії, не знижують цінності отриманих дисертантом результаті не впливають на загальну позитивну оцінку поданої роботи і не знижують її високого рівня.

Загальний висновок

Дисертаційна робота ГУРЕНКО Ольги Олександрівни «Корекція порушень функціонального стану серцево-судинної системи, вуглеводного, ліпідного обміну та мікробіому кишки під впливом програм оздоровчого фітнесу різної спрямованості у жінок із метаболічним синдромом» є завершеним науковим дослідженням і за змістом повністю відповідає спеціальності 091 Біологія. В роботі отримані нові, науково обґрунтовані дані про основні закономірності взаємозв'язків між показниками автономної регуляції серцевого ритму, метаболічного профілю та структурно-функціональними характеристиками кишкового мікробіому, встановлено особливості адаптаційної відповіді організму на аеробні та силові фізичні навантаження, обґрунтовано підходи до персоналізації програм оздоровчого фітнесу. Основні результати дисертаційної роботи повністю висвітлені в наукових працях, опублікованих у фахових виданнях. За актуальністю, обсягом дослідження, рівнем методичного забезпечення до розв'язання поставлених завдань, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю відповідає

вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019), вимогам освітньо- наукової програми, яку завершила здобувачка і 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), що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, та рекомендується до захисту з метою присудження здобувачці ГУРЕНКО Ользі Олександрівні ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Рецензент:

професор кафедри медичної біології та
спортивної дієтології
Національного університету
фізичного виховання
і спорту України
доктор біологічних наук, професор

Володимир ІЛЬІН