

## РЕЦЕНЗІЯ

доцента кафедри фізіології хребетних і фармакології  
Національного університету біоресурсів і природокористування України,  
доктора ветеринарних наук, доцента **ДЕРКАЧ Ірини Михайлівни**  
на дисертацію **МАСЛЮК Алли Володимирівни** на тему:  
**«Фармако-токсикологічна характеристика наночастинок  
ортованадатів гадолінію і лантану»**,  
подану на здобуття ступеня доктора філософії  
зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина»  
галузі знань 21 «Ветеринарія»

**Актуальність теми дисертаційного дослідження.** Дисертація Маслюк Алли Володимирівни присвячена дослідженню фармако-токсикологічних характеристик наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану.

Практичне використання рідкісноземельних елементів, які є в основному лантанойдами, починаючи ХХ століття швидко розвивається та розширюється. Так, у світі відомо близько ста галузей, де вони застосовуються. За вирощування тварин і птиці використовуються їх наносполуки, які мають здатність стимулювати ріст, підвищувати продуктивність, покращувати засвоєння поживних речовин в організмі та володіють антиоксидантним ефектом. Втім, існує потреба в розробленні оптимальних методів їх визначення та моніторингу, оскільки за активного використання рідкісноземельних елементів зростають ризики їх накопичення у тваринницькій продукції і навколишньому середовищі. У зв'язку з цим, обрана тематика представленої дисертації щодо дослідження біобезпечності та впливу на живий організм наночастинок металів гадолінію і лантану є особливо актуальною.

Як відомо, такі сполуки як діоксид церію і ортованадат гадолінію характеризуються протимікробною і противірусною дією, антиоксидантними властивостями, позитивно впливають на обмін протеїнів, підвищують вміст глутатіону в печінці тощо. Втім, залишаються не вивченими питання біосумісності і біодоступності наночастинок рідкісних металів, а також параметрів їх токсичності. У рамках дисертаційного дослідження А. В. Маслюк вперше встановлено дози наносполук рідкісних металів (ортованадатів гадолінію і лантану), які є оптимальними для курчат-бройлерів. Таким чином передбачається мінімізація ризиків їх передозування та, відповідно, надлишковий вплив на організм птиці і навколишнє середовище, зниження негативного впливу стресових факторів на організм птиці впродовж періоду вирощування.

Крім того, А. В. Маслюк досліджено фармакодинаміку та фармакокінетику наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів. Запропоновано методика визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

Таким чином, актуальність дисертаційного дослідження А. В. Маслюк полягає у потребі вивчення біобезпечності, зокрема токсичності, фармако- та токсикодинаміки

і кінетики наночастинок рідкісноземельних металів, встановленні оптимальних доз їх препаратів для курчат-бройлерів, що сприятиме запобіганню негативного впливу як стресових факторів, так і надлишку новітніх антиоксидантів на організм птиці і навколишнє середовище.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації.** Дисертація А. В. Маслюк містить нові результати щодо скринінгу якості інкубаційних яєць і кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів та здійснено його аналіз. Дисертанткою встановлено, що у кормах і яйцях наявна тенденція до зменшення вмісту вітамінів В<sub>2</sub> та Е, каротиноїдів і селену. Вперше досліджено фармако- та токсикодинаміку наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів (гадолінію і лантану) в організмі білих щурів за умов кормового стресу в субхронічному експерименті. Уперше в Україні розроблено та валідовано методику визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках з використанням атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми і адаптовано методику підготовки проб у різних матрицях. Одержані у дисертації валідаційні дані відповідають вимогам Настанови Eurachem та Гармонізованої настанови IUPAC, а запропонована методика визначення рідкісноземельних металів – ISO/IEC 17025:2019.

Уперше проведено дослідження впливу наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану на організм курчат-бройлерів, визначено параметри фармакодинаміки та фармакокінетики, а також показники якості м'яса, отриманого від них. Установлено, що застосування ортованадатів гадолінію і лантану курчатам-бройлерам упродовж 10 діб у концентрації 0,2 мг/дм<sup>3</sup> питної води спричиняє зниження окремих показників обміну ліпідів, небілкових сполук азоту та показників перекисного окиснення ліпідів на фоні активації обміну вуглеводів та активності гепатоспецифічних ензимів, сприяє кращому засвоєнню вітамінів В<sub>2</sub>, А і Е та мікроелементів селену, міді і цинку, забезпечує підвищення масової частки протеїну і зниження масової частки жиру в курятині. Уперше в Україні проведено систематизацію рекомендацій відносно визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

Таким чином, дисертація А. В. Маслюк є першим прикладом встановлення параметрів біобезпечності та дослідження токсичності наночастинок рідкісноземельних металів на прикладі наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану.

Всі результати достовірні та належним чином науково обґрунтовані. Застосовано сучасні методи, що показали свою ефективність у попередніх дослідженнях інших авторів. Великий масив отриманих даних дозволили провести розрахунки та відповідні статистичні тести, якими підкріплено висновки дисертаційного дослідження.

**Аналіз структури і змісту дисертації.** Дисертація складається із анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел літератури і додатків. Загальний обсяг роботи становить 252 сторінки, додатки складають 34 сторінки. Дисертацію ілюстровано 34 таблицями та 24 рисунками. У списку використаних джерел 296 найменувань, з них 224 – латиницею.

У **«Вступі»** обґрунтовано актуальність обраної тематики в контексті біобезпечності наночастинок рідкісноземельних, що відповідає сучасній реалізації стратегії МEB-BOOЗ-ФАО «Єдине здоров'я». Наведено зв'язок із поточними проектами в галузі, сформульовано мету та завдання дослідження, подано короткий огляд застосованих методів. Також наведено відомості щодо наукової новизни, апробації результатів дослідження та публікацій.

У першому розділі **«Огляд літератури»** детально проаналізовано історію відкриття, властивості та поширення рідкісноземельних металів, розглянуто токсикологічну характеристику гадолінію і лантану, біологічні властивості та перспективи застосування наночастинок рідкісноземельних елементів, у тому числі застосування рідкісноземельних металів у тваринництві. Проаналізовано методи визначення рідкісноземельних металів та їх залишкові кількості в субстратах тваринного походження.

У другому розділі **«Умови та методика проведення досліджень»** викладено схему роботи, охарактеризовано етапи роботи і методи досліджень. Запропоновано методику визначення рідкісноземельних металів у біологічних об'єктах методом оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми з використанням оптико-емісійного спектрометра ICP (ICP-OES) PlasmaQuant PQ 9000 (Німеччина). Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм дисперсійного аналізу (ANOVA) StatPlus 7.6.5.0 (AnalystSoft Inc., США). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Тьюкі (HSD різниці середніх) за рівня вірогідності 95,0 % ( $p < 0,05$ ).

Третій розділ **«Результати досліджень»** поділено на три логічні частини. У першій частині наведено аналіз якості інкубаційних яєць і кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів. У другій частині дано оцінку фармако- та токсикодинамічним властивостям наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі білих щурів. Описано результати досліджень клінічних, патоморфологічних, біохімічних змін в організмі білих щурів за дії наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану. У третій частині третього розділу дано характеристику розроблення методики визначення гадолінію і лантану в біологічному матеріалі та проведення її валідації. У четвертій частині дано оцінку впливу наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану на організм курчат-бройлерів, зокрема охарактеризовано клінічний стан та масу тіла курчат-бройлерів за дії ортованадатів гадолінію і лантану, біохімічні показники сироватки крові курчат-бройлерів, обмін вітамінів (B<sub>2</sub>, A, E) та мікроелементів (Se, Cu, Zn)

в організмі курчат-бройлерів за впливу наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану, фармакокінетичні властивості наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів, а також якість курятини у разі застосування наночастинок ортованадатів. У п'ятій частині розроблено рекомендації з визначення антибактеріальної активності (дії) та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок рідкісноземельних металів.

У четвертому розділі «**Аналіз і узагальнення результатів досліджень**» наведено синтез отриманих даних із аналізом можливостей їх практичного застосування, зокрема застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) за вирощування курчат-бройлерів; визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. Дано порівняльну оцінку методики визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

**Висновки**, наведені в дисертації А. В. Маслюк, є вичерпними та чітко систематизують отримані результати. Достовірність висновків забезпечена великим масивом даних, повторностями та застосуванням адекватних методів статистичного аналізу.

**Значення одержаних результатів для науки й практики та рекомендацій щодо їх можливого використання.** Отримані А. В. Маслюк результати вивчення фармакодинаміки наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів можуть бути використані за вирощування птиці. Згідно з розробленими методичними рекомендаціями для підвищення стресостійкості організму курчат-бройлерів та засвоєваності поживних речовин раціону рекомендується з першої по десятю добу життя випоювати з питною водою ортованадат гадолінію або лантану в концентрації 0,2 мг/дм<sup>3</sup>. Забій птиці на м'ясо проводити не раніше 30 добового віку. З метою встановлення параметрів біобезпечності та можливої токсичності наночастинок металів А. В. Маслюк розроблено Методичні рекомендації «Визначення антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин».

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих працях.** За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 17 наукових праць, з яких монографія, стаття у науковому виданні, включеному до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та/або Web of Science Core Collection, 6 статей у наукових фахових виданнях України, патент на корисну модель, 3 методичні рекомендації та 5 тез наукових доповідей.

**Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.** У наукових публікаціях та дисертації А. В. Маслюк не виявлено порушень академічної доброчесності.

**Питання для дискусійного обговорення та недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.** Оцінюючи позитивно дисертацію А. В. Маслюк, вважаємо за потрібне винести на обговорення наступні питання:

1. У частині Розділу 3, що присвячена дослідженню патоморфологічних змін в організмі білих щурів за дії наночастинок ортованадату гадолінію і лантану в організмі білих щурів, представлено аналіз змін коефіцієнтів внутрішніх органів лабораторних тварин (головного мозку, серця, селезінки, печінки, легень, нирок). Поясніть кореляцію цих змін із періодом досліджень та отриманими результатами змін біохімічних показників плазми крові білих щурів за впливу наночастинок досліджуваних сполук.

2. У частині Розділу 3, де характеризуються зміни активності ензимів у плазмі крові щурів за застосування наночастинок ортованадату гадолінію та лантану, показано динаміку змін коефіцієнта де Рітіса. Поясніть, на що вказує даний коефіцієнт та динаміку його змін залежно від досліджуваної сполуки та від її дози. Чим зумовлені, на Вашу думку, отримані Вами результати досліджень на даному етапі.

3. У частині Розділу 3, де описується вплив наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану на організм курчат-бройлерів, Ви вказуєте про підвищення енергетичної цінності м'яса. Що таке енергетична цінність м'яса? Та які саме з отриманих Вами показників це засвідчують та дають підстави зробити відповідні висновки.

4. Відсутня інформація про використання матеріалів дисертації в освітньому процесі та науково-дослідній роботі за підготовки здобувачів вищої освіти за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» галузі знань 21 «Ветеринарія».

Озвучені зауваження та питання не применшують загальної позитивної оцінки роботи А. В. Маслюк і є радше побажаннями для майбутнього розвитку досліджень авторки.

**Загальний висновок.** Вважаю, що дисертація А. В. Маслюк на тему: «Фармако-токсикологічна характеристика наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану» є завершеною науковою працею, яка містить низку нових, актуальних та достовірних результатів, що свідчать про її складність, систематичність та важливе значення для сфери природничих наук.

Дисертація відповідає вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 261 від 23 березня 2016 року (із змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України № 283 від 03 квітня 2019 року, № 502 від 19 травня 2023 року та № 507 від 03 травня 2024 року), наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (із змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства освіти і науки України № 759 від 31 травня 2019 року) 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 № 44 від 12 січня 2022 року (із змінами, внесеними згідно

з постановами Кабінету Міністрів України № 341 від 21 березня 2022 року, № 502 від 19 травня 2023 року та № 507 від 03 травня 2024 року), а її авторка, Маслюк Алла Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» галузі знань 21 «Ветеринарна медицина».

*Рецензент доцент кафедри фізіології хребетних і фармакології Національного університету біоресурсів і природокористування України, доктор ветеринарних наук, доцент Ірина ДЕРКАЧ*