

РЕЦЕНЗІЯ

професора кафедри біохімії імені академіка М. Ф. Гулого
Національного університету біоресурсів і природокористування України,
доктора біологічних наук, професора **КАЛІНІНА Ігоря Васильовича**
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 «Ветеринарна медицина»

Актуальність обраної теми. Сьогодні в Україні здійснюються заходи щодо розширення досліджень у галузі нанонауки із застосуванням нанотехнологій та наноматеріалів. Застосування наночастинок стає актуальним практично у всіх сферах нашого життя, багатьох галузях промисловості. Наночастинки завдяки малим розмірам легко проникають крізь природні бар'єри та навіть мембрани окремих клітин. У ветеринарній медицині та тваринництві нанотехнології використовуються для введення лікарських препаратів тваринам, а також застосовуються у виготовленні кормів, що забезпечує підвищення продуктивності тварин і сприяє підвищенню опору їх організмів до інфекційних захворювань та стресів. Нанорозміри частинок у кормових добавках дозволяють значно знизити витрати з їх виготовленню і забезпечують більш якісне засвоєння їх тваринами. За допомогою наночастинок можна оптимізувати ефективність, звести до мінімуму побічні ефекти, їх застосування покращує біодоступність і дає можливість контрольованого застосування лікарських препаратів. Нормативний вміст багатьох наночастинок залишається біохімічно, фізіологічно, фармакологічно та токсикологічно необґрунтованим, а їх вплив на функціонування організму вивчений недостатньо. Тому тема, вибрана авторкою дисертації, є актуальною.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна та практичне значення. Дисертація А. В. Маслюк підготовлена на основі власних експериментальних досліджень, які проведено методично правильно з використанням класичних клінічних, морфологічних, біохімічних та сучасних фізико-хімічних методів дослідження. Матеріали і методи досліджень, які використані здобувачкою для вирішення поставлених питань, відповідають меті роботи і дають можливість одержати аргументовані та об'єктивні висновки. Дисертація є складовою частиною науково-дослідних робіт лабораторії токсикологічного моніторингу Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» згідно з тематичними планами наукових досліджень «Дослідження впливу на організм тварин факторів навколишнього середовища (наночастки, важкі метали, мікотоксини, тощо) та розроблення сучасної системи забезпечення якості і безпечності сільськогосподарської продукції за основними маркерами контролю» (номер державної реєстрації 0121U108350, 2021–2025 рр.); науково-дослідному

хіміко-токсикологічному відділі та науково-дослідному патоморфологічному відділі Державного науково-дослідного інституту лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (ДНДІЛДВСЕ) за ініціативною тематикою «Розробка нових та вдосконалення існуючих підходів, методів та засобів моніторингу та лабораторних досліджень (випробувань) показників безпечності та окремих показників якості об'єктів санітарних заходів, побічних продуктів тваринного походження, кормових добавок, преміксів, кормів, ґрунту і води» (номер державної реєстрації 0181U100597), а також в рамках науково-дослідної роботи кафедри епізоотології, мікробіології і вірусології факультету ветеринарної медицини Національного університету біоресурсів і природокористування України № 110/4-пр-2023 «Конструювання засобів діагностики збудників актуальних ендемічних зоонозів з високим генетичним та фенотиповим потенціалом патогенності».

Здобувачкою вперше в Україні проведено скринінг якості інкубаційних яєць і кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів і мікроелементів та проведено його аналіз і встановлено, що у кормах і яйцях наявна тенденція до зменшення вмісту вітамінів В₂ та Е, каротиноїдів і селену. Дисертанткою вперше досліджено фармако- та токсикодинаміку наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів (гадолінію і лантану) в організмі білих щурів за умов кормового стресу в субхронічному експерименті та встановлено адаптогенну дію обох рідкоземельних металів.

Авторкою вперше в Україні розроблено та валідовано методику визначення досліджуваних рідкоземельних металів (лантану і гадолінію) у біологічних зразках з використанням атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми та адаптовано методику підготовки проб. Одержані валідаційні дані задовольняють вимоги Настанови Eurachem та Гармонізованої настанови IUPAC з валідації в одній лабораторії, а методика визначення рідкоземельних металів у біологічних зразках є придатною для конкретного застосування відповідно до ISO/IEC 17025:2019.

Здобувачкою вперше досліджено вплив 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/дм³ питної води спричиняє зниження окремих показників обміну ліпідів, небілкових сполук азоту, зокрема сечової кислоти та показників ПОЛ на фоні активації обміну вуглеводів та активності гепатоспецифічних ензимів, сприяє кращому засвоєнню вітамінів В₂, А і Е та мікроелементів селену, міді і цинку, забезпечує підвищення масової частки протеїну і зниження масової частки жиру в курятині. Також проведено систематизацію рекомендацій щодо визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

Достовірність наукових досліджень. Достовірність результатів наукових досліджень підтверджується обсягом проведених експериментів, використанням у процесі експериментальної роботи сучасних підходів та методів проведених автором.

Повнота викладених матеріалів досліджень в опублікованих працях. Основні положення дисертації викладено у 17 наукових публікаціях, 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.

Зазначені публікації повною мірою висвітлюють основні наукові положення дисертаційного дослідження.

Аналіз структури і змісту роботи. Оформлення дисертації оцінювалося відповідно до наказу Міністерства науки та освіти України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 року № 40 (із змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства освіти і науки України № 759 від 31 травня 2019 р.).

Дисертацію викладено на 278 сторінках, робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, результатів досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел літератури, який включає 296 посилань та додатків. Робота ілюстрована 34 таблицями і 24 рисунками.

Маслюк А. В. здійснено пошук та аналіз літературних джерел українських та зарубіжних авторів за темою дисертації, на основі якого підібрано дози рідкісноземельних елементів для експериментальних досліджень; розроблено схему експериментальних досліджень та узагальнено отримані результати; сформульовано висновки та практичні пропозиції виробництву.

Здобувачкою проведено скринінг якості інкубаційних яєць і кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності, проведено дослідження крові на показники обміну ліпідів, перекисного окислення ліпідів, вітамінів А, Е, В₂, мікроелементів Se, Zn, Cu, активність ензимів каталази, аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, визначено концентрацію сечової кислоти, глюкози, а також дослідження печінки на вміст вітамінів А, Е, В₂ та мікроелементів Se, Zn, Cu.

Авторкою експериментально розроблено та валідовано методику визначення досліджуваних рідкоземельних металів лантану і гадолінію у біологічних зразках з використанням атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми та адаптовано методику підготовки проб.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності. Дисертація є самостійно написаною кваліфікаційною науковою працею із науково-обґрунтованими висновками та рекомендаціями, які подано авторкою для публічного захисту. Використання

ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела. У роботі відсутнє привласнення чужих ідей, результатів або слів без оформлення належного цитування. Таким чином, у дисертаційному дослідженні А. В. Маслюк відсутні порушення академічної доброчесності.

Питання для дискусійного обговорення та недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Оцінюючи позитивно дисертацію А. В. Маслюк слід висловити деякі зауваження та отримати відповіді на дискусійні питання, що виникли в процесі ознайомлення з вказаною роботою:

1. На с. 20 і 266 вказано статтю, яка включена до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та/або Web of Science, однак на с. 36 вказана стаття у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до складу Європейського Союзу.

2. В дисертації трапляються окремі граматичні, стилістичні помилки та невдалі вирази. Так, авторка використовує в тексті позначення ...хлориду Gd і також $GdCl_3$ (с. 42–44), йони та іони (с. 46, 63), бажано уніфіковано використовувати позначення і терміни.

3. Чи є в Україні зареєстровані ветеринарні препарати, які виготовлені з використанням нанотехнологій? Враховуючи отримані результати досліджень, яка перспектива застосування даних видів наночастинок в тваринництві, зокрема у птахівництві?

4. Як бачимо з дисертації, наночастинок досліджуваних рідкоземельних елементів є досить складними сполуками, в них міститься ще й ванадатна група. У зв'язку з цим виникає запитання щодо ролі усіх складових в механізмі дії на живий організм. Можете дати пояснення?

5. Чому для визначення фармакокінетики гадолінію і лантану Вами обраний саме спосіб оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми?

6. При дослідженні фармако- і токсикодинаміки наночастинок на моделі білих щурів Вами були встановлені менш виражені ефекти у ортованадату лантану. Скажіть, будь ласка, із чим це може бути пов'язано?

7. З матеріалів дисертації бачимо, що фармакокінетика рідкоземельних елементів була досліджена лише у курчат-бройлерів, але масштабні експерименти були також поставлені і на лабораторних тваринах. Скажіть, будь ласка, чому не досліджували розподіл рідкоземельних елементів в тканинах і органах білих щурів?

8. З матеріалів дисертації бачимо, що проведено значний комплекс гістоморфологічних досліджень. Питання: чи проводили Ви морфометричні дослідження, зокрема, печінки?

9. Згідно Ваших досліджень наночастинок ортованадатів рідкоземельних елементів володіють високою біодоступністю, а чи доступні вони будуть за вартістю?

Водночас, ще раз наголошую, що викладені зауваження мають дискусійний характер і суттєво не впливають на позитивну оцінку дисертації.

Загальний висновок. Дисертація Маслюк Алли Володимирівни на тему: «Фармако-токсикологічна характеристика наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану» є завершеною науковою роботою, виконаною самостійно. Наукові положення, висновки та рекомендації характеризуються науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, достатньо обґрунтовані. Зміст дисертації відповідає меті й поставленим завданням, повністю розкриває тему, за якою виконувалася робота.

За змістом і оформленням 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 професор кафедри біохімії імені академіка М. Ф. Гулого Національного університету біоресурсів і природокористування України, доктор біологічних наук, професор Ігор КАЛІНІН