

ВІДГУК
офіційного опонента
на дисертацію **Потоцького Андрія Костянтиновича**
на тему: **«Жовчні пігменти і ліпідний склад крові
та гепатобіліарної системи в щурів за тетрациклініндукованого гепатозу»**,
подану на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»
галузі знань 21 «Ветеринарна медицина»

Актуальність теми дисертаційного дослідження. Дисертація А. К. Потоцького присвячена вирішенню питань, які є основою напряму ветеринарної науки, що ставить за мету розкриття первинних механізмів розвитку найбільш розповсюдженої патології печінки, а саме індукованого антибіотиками гепатозу, та пошук на цій основі шляхів і підходів для корекції хвороби і запобіганню її прогресуванню. Осмислення механізмів печінкових розладів займає першорядне місце в області сучасних біомедичних досліджень, враховуючи їхній глибокий вплив на структурні та функціональні аспекти метаболічної активності, що проявляється в модифікаціях харчової поведінки, ліпостазу, пігментного обміну, відгодовування свійських тварин, включно з процесами перетравлювання і всмоктування нутрієнтів. Виходячи із різноманітності та розповсюженості інфекційних агентів у довкіллі, простоту і незахищеність від екзогенних впливів геному мікроорганізмів, а, відповідно, їх надзвичайну мутаційну мінливість, використання антибіотичної терапії у ветеринарній медицині є неминучим. Антибіотики є «корисними» для тварин (і «некорисними» для патогенних бактерій), але мають ряд побічних ефектів для організму як будь-який екзогенний агент. Печінка – це «орган мільйону функцій», у т. ч. бар'єрної та дезінтоксикаційної. Вона першою реагує на антибіотичні впливи, що проявляється в порушенні холерезу, обміну речовин, зміні органічних складових біологічних рідин організму (крові, жовчі тощо). Часто це призводить до активації славнозвісного в гепатології патогенетичного ланцюга: гепатит – гепатоз – фіброз – цирроз – канцер печінки. Лікувальне стає патогенним – без антибіотиків неможливо, з ними теж патогенно. У роботі А. К. Потоцького було зроблено спробу розривання цього *circulus vitiosus* з використанням фосфоліпідів молока в терапії тетрациклініндукованого гепатозу.

Виходячи з викладеного вище, вважаю, що рецензована робота є актуальною, як з точки зору вирішуваних в ній фундаментальних питань, так і практичного застосування її результатів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження проводилося упродовж 2021–2025 рр. і було частиною науково-дослідної роботи кафедри біохімії імені академіка М. Ф. Гулого Національного університету біоресурсів і природокористування України за темами: «Коригування молекулярних

механізмів функціонування організму тварин за дії екопатогенних чинників довкілля і розвитку патологій» (номер державної реєстрації 0120U102092) та «Використання ендоекологічної технології відновлювальної терапії за токсичної дії ксенобіотиків на організм тварин та розвитку патологій» (номер державної реєстрації 0123U101946).

Мета дисертаційного дослідження присвячена дослідженню спектру жовчних пігментів, ліпідів і фосфоліпідів у крові та гепато-біліарній системі щурів за тетрациклін-індукованого гепатозу та коригувальної ефективності фосфоліпидовмісної БАД «FLP-MD».

Наукова новизна одержаних результатів. Автором встановлено принципово нові факти, важливі для розвитку сучасних уявлень про наслідки застосування антибіотиків тетрациклінового ряду на рівні гепатобіліарної системи та системи крові щурів. У рамках даного наукового дослідження, яке представлено в дисертації, було реалізовано значне досягнення через створення моделі корекції-терапії тетрациклініндукованого гепатозу щурів ліпідними продуктами молока. Найбільш важливим є те, що робота була виконана на межі декількох наукових напрямів – патофізіологічного, цитологічного, біохімічного, ветеринарного.

Застосування міждисциплінарного підходу, що інтегрує передові технічні та лабораторні методології, підняло це дослідження на високий рівень наукового внеску. Аналіз даних, отриманих за допомогою цієї системи, не лише демонструє її значення для майбутніх досліджень у сфері гепатології, але й відкриває нові перспективи для діагностики та моніторингу прогресу дегенеративних захворювань печінки, а також для оцінки ефективності новітніх терапевтичних втручань. Таким чином, дане дослідження не тільки розширює кордони існуючих знань, але й закладає основу для розвитку нових методик діагностики та лікування гепатоцелюлярних розладів, вказуючи на стратегічні напрями для майбутньої наукової роботи в цій важливій області ветеринарної медицини.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження, представленого у дисертації «Жовчні пігменти і ліпідний склад крові та гепатобіліарної системи в щурів за тетрациклініндукованого гепатозу», можна охарактеризувати як вагомий внесок у наукові дослідження в галузі ветеринарної медицини, гепатології та патофізіології.

На теоретичному рівні дослідження забезпечило нове розуміння механізмів, які лежать в основі порушень ліпідного обміну за умов тетрациклініндукованого гепатозу. Хоча тетрациклінова модель гепатозу вивчається і застосовується певний час, автор по новітньому дослідив цю проблему, дослідивши зміни ліпідного вмісту (вільні жирні кислоти, триацилгліцероли, холестерол, його естери тощо) в крові, жовчі, тканинах печінки за умов дії ксенобіотика. Не меншу увагу було приділено змінам концентрації жовчних пігментів в зазначених рідинах та тканинах. Все це розширює сучасні уявлення щодо

патогенетичного впливу антибіотичної терапії на вісцеральні системи організму людини і тварин.

На практичному рівні отримані результати мають суттєве значення для розроблення нових підходів до лікування та корекції печінкових розладів, асоційованих з впливом тетрациклінових антибіотиків. Якщо застосована молоко-фосфоліпідна біодобавка спрацювала як гепатопротектор, то, по-перше, можуть діяти інші подібні речовини, по-друге – не тільки на печінку, по-третє – коригувати функціональні метаболічні порушення різної етіології. Таким чином, дослідження сприяє розробленню більш цілеспрямованих стратегій лікування.

Структура роботи, обґрунтованість та достовірність результатів досліджень, висновків здобувача. Оцінюючи зміст дисертації та її завершеність в цілому, слід підкреслити, що праця є високоякісним і всебічно розробленим науковим дослідженням, що відповідає актуальним науковим викликам і потребам. Дисертація охоплює широкий спектр аспектів, пов'язаних з розробкою та використанням методів кореляції патологічного стану печінки, який викликаний потраплянням в організм ксенобіотиків, антибіотиків тетрациклінового ряду зокрема, надаючи цінний внесок у розуміння механізмів, що лежать в основі цих процесів.

Зміст дисертації характеризується глибоким теоретичним аналізом предметної області, детальним оглядом літератури. Автор виклав мотивацію дослідження, чітко сформулював цілі та задачі, обґрунтував актуальність теми та наукову новизну роботи.

Експериментальна частина дисертації виконана на високому рівні з використанням сучасних методів дослідження. Автор продемонстрував синтетичний підхід щодо вирішення поставлених наукових завдань, використовуючи фізіологічні, цитологічні, біохімічні методики, представив результати експериментів із повною статистичною обробкою.

Особливо важливо, що дисертація містить не лише опис отриманих результатів, але й їх глибокий аналіз з розглядом можливих механізмів та взаємозв'язків, виявлених під час досліджень. Автор висунув обґрунтовані висновки, які відповідають поставленим задачам і цілям дослідження, та надав рекомендації щодо можливого використання результатів дослідження у ветеринарній практиці та подальших наукових розробках.

У рамках дисертації автор провів ретельний аналіз і критичний огляд наявної наукової літератури, що стосується обраної теми дослідження, демонструючи високий рівень знань у відповідній галузі. Обґрунтованість висновків дослідження базується на великій кількості експериментальних даних, зібраних дисертантом, що дозволило провести всебічний аналіз за допомогою передових дослідницьких методів. Впровадження інноваційних наукових методичних підходів сприяло генерації надійної інформації, важливої для підтвердження наукових гіпотез роботи.

Комплексний статистичний аналіз, виконаний на базі зібраних даних, забезпечив об'єктивність і достовірність отриманих результатів. Представлення результатів дослідження в роботі здійснювалося через детальні таблиці, що значно підвищило рівень наочності та зрозумілості викладеного матеріалу. Такий підхід дозволив не тільки логічно і науково обґрунтувати висновки дослідження, але й надати їм відповідну верифікацію і довести їх наукову та практичну значимість.

Отже, ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, представлених у дисертації, є результатом глибокого аналітичного розгляду теми, ретельного експериментального дослідження та суворого статистичного аналізу, що в сукупності забезпечує високу наукову цінність і практичну релевантність представленої роботи.

Висновки і пропозиції виробництву. Автором роботи сформульовано 9 лаконічних і водночас ґрунтовних висновків, які відповідають завданням і меті роботи.

Результати дисертації мають широкий спектр застосування у навчальному процесі та ветеринарній практиці. Вони можуть бути використані *для поглиблення знань студентів і фахівців* у таких дисциплінах, як ветеринарна клінічна біохімія, внутрішні хвороби тварин, фізіологія, патофізіологія та фармакологія, не лише на лекційних курсах у закладів вищої освіти, а й у розробленні навчальних програм, семінарів та майстер-класів.

Інтеграція в наукові дослідження: результати цієї дисертації можуть бути інтегровані в широкий спектр наукових досліджень, пов'язаних з вивченням патофізіології, фармакології та медицини, особливо для досліджень механізмів патологічних впливів ксенобіотиків на вісцеральні системи людини і тварин та можливих способів корекції, терапії і лікування зазначених порушень.

Розроблення нових лікарських препаратів: розуміння впливу досліджуваної біологічно активної добавки як гепатопротектора у щурів може сприяти розробленню нових лікарських препаратів для лікування метаболічних порушень будь-якого генезу.

Фармакологічні дослідження: результати дослідження можуть бути використані фармакологічними компаніями для проведення доклінічних випробувань нових лікарських засобів з метою вивчення їх ефективності.

Публічні лекції та семінари: організація публічних лекцій та семінарів на базі отриманих даних може сприяти підвищенню обізнаності широкої громадськості щодо антибіотичної терапії та про важливість наукових досліджень у галузі патофізіології та їх вплив на розвиток сучасної медицини.

Повнота викладення матеріалів досліджень в публікаціях, зарахованих за темою дисертації. У контексті виконаного дослідження було досягнуто значного наукового внеску, що отримав високу оцінку у вигляді публікацій у відомих фахових виданнях. Автор опублікував п'ять статей у журналах, визнаних Міністерством освіти і науки України

такими, що спеціалізуються на ветеринарних науках, демонструючи актуальність та значимість своїх досліджень у вказаній області.

Активна участь автора в науковому співтоваристві виявилася через презентацію дослідження на різноманітних конференціях, у т. ч. міжнародних, що було представлено у вигляді 9 тез доповідей. Це не тільки забезпечило обмін знаннями та досвідом з колегами з різних наукових дисциплін, але й сприяло зростанню професійного визнання автора та його дослідження у широких міжнародних колах.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності. У ході електронної перевірки та аналітичного огляду дисертації А. К. Потоцького не було знайдено жодних доказів академічного плагіату, самоплагіату, виготовлення чи підробки наукових даних. Всі наукові результати, представлені до захисту, є авторською роботою здобувача, а текст дисертації є унікальним. Зазначено лише незначні збіги з авторськими публікаціями, використанням специфічної термінології, цитуванням джерел та вживанням стандартних виразів. Отже, порушення принципів академічної доброчесності не було встановлено.

Питання для дискусійного обговорення та недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення:

1. У тексті роботи іноді зустрічаються дрібні синтаксичні та орфографічні погрішності, помилки форматування, стилістично невдало і незрозуміло сформульовані твердження, наприклад, «висока» структура мембранних молочних кульок тощо...

2. Анотація, наукова новизна, висновки вміщують повторення результатів досліджень. Вони повинні бути лаконічнішими без відсотків, достовірності тощо.

3. Розділи дослідження не зовсім адекватно структуровані, а оскільки робота дуже різнопланова, то вимагає деякого напруження при її прочитанні і осмисленні.

4. В аналітичній частині бажано більш глибоке обговорення деяких ключових висновків.

5. Деякий ілюстративний матеріал потребує уточнення підписів та пояснень для кращого розуміння контексту. Кожна таблиця повинна супроводжуватися зазначенням кількості тварин чи проб ($n = \text{контроль} + \text{дослід}$). Для кращого сприйняття частину результатів можна було б подати в вигляді графіків чи діаграм.

Проте ці зауваження не зачіпають фундаментальну концепцію або основні результати дослідження і не мають впливу на остаточну оцінку праці.

Запитання до дисертації:

1. Чим зумовлене використання антибіотиків саме тетрациклінового (а не, наприклад, пеніцилінового) ряду при моделюванні гепатозу у щурів? Чи адекватна доза антибіотику?

2. Чим пояснити відсутність значних відкладень ліпідів в тканині печінки за умов тетрациклініндукованого гепатозу у Ваших дослідженнях?

3. У нормі продукти розпаду гемі транспортуються в крові у вигляді непрямого білірубіну (поєднаного з альбуміном). У Ваших дослідженнях спостерігається наявність в крові прямого некон'югованого білірубіну і навіть його глюкорунідів. Чим це можна пояснити?

4. Суто фізіологічне запитання: які є нервові та гуморальні регулятори ліпідного обміну в печінці людини і тварин? І чи тільки йони кальцію задіяні як вторинний месенджер в передачі регуляторних сигналів на гепатоцити?

Поставлені запитання ніяким чином не знижують теоретичної та практичної цінності дисертації і носять суто уточнюючий характер.

Загальний висновок. Дисертація є завершеною, самостійно підготовленою кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані та практично цінні результати, що вирішують важливе наукове завдання. Актуальність обраної теми дисертації, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, новизна та повнота викладення в опублікованих наукових працях повністю відповідають вимогам Міністерства освіти і науки України. Таким чином, дисертація на тему: «Жовчні пігменти і ліпідний склад крові та гепатобіліарної системи в щурів за тетрацикліндукованого гепатозу» відповідає вимогам наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», 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, а її автор Потоцький Андрій Костянтинович заслуговує на присудження освітньо-наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» галузі знань 21 «Ветеринарна медицина».

Офіційний опонент доцент кафедри фізіології та анатомії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, кандидат біологічних наук, доцент Тарас ЛЯЩЕНКО