

ВІДГУК
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
на дисертацію **МАСЛЮК Алли Володимирівни** на тему:
«ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
НАНОЧАСТИНОК ОРТОВАНАДАТІВ ГАДОЛІНІЮ І ЛАНТАНУ»,
подану на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»
галузі знань 21 «Ветеринарна медицина»

Актуальність обраної теми дослідження. Наноматеріали та створені на їх основі лікарські засоби і кормові добавки набувають поширеного використання в усьому світі. Важливого значення це має і в галузі ветеринарної медицини, де застосування нанотехнологій дозволяє вирішувати ряд проблем – підвищення біодоступності мінеральних речовин, покращення доставки речовин з низькою розчинністю, створення новітніх антимікробних засобів та нановакцин, а також розроблення наноструктурних сполук з керованими властивостями. З останніх провідну роль займають наночастинки (НЧ) із скавенджерною дією, що за рахунок знешкодження токсичних радикалів дозволяють отримати нормалізацію окисно-відновної рівноваги, долати і упереджувати надмірний синтез активних форм кисню, азоту, сірки.

НЧ рідкісноземельних металів в організмі тварин і птиці мають виразний антиоксидантний ефект, зокрема широко досліджені в останнє десятиліття – діоксид церію та ортованадат гадолінію можуть активізувати обмін протеїнів та інших поживних речовин, індукувати синтез металотіонеїнів та підвищувати вміст глутатіону в печінці; встановлена їх антимікробна та противірусна дія; додавання різних кількостей діоксиду церію до корму сприяло значному збільшенню виробництва яєць і їх маси, покращенню якості інкубаційних яєць курей-несучок, підвищенню міцності яєчної шкаралупи тощо.

Аспіранткою А. В. Маслюк за наукового керівництва академіка НААН В. О. Ушкалова було визначено необхідність установлення нетоксичної та ефективної дози НЧ рідкісноземельних металів для корекції стресових станів, зокрема, кормової етіології; потребу в доопрацюванні питань фармако-

і токсикодинаміки (вивчення субхронічної токсичності), фармако- і токсико-кінетики (встановлення закономірностей розподілу рідкісноземельних металів в організмі птиці) та дослідження параметрів якості отриманої продукції птахівництва; а також систематизації рекомендацій відносно визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності НЧ металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин. Таким чином, вважаємо обрану тему роботи актуальною.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Визначення мети дослідження цілком відповідає актуальності теми та її науково-практичному значенню. Крім того, мета і завдання досліджень з усією повнотою витікають із назви обраної дисертації. Наведені у дисертації об'єкт, предмет та методи дослідження відповідають основним напрямкам роботи. Оцінюючи високий методичний рівень поставлених експериментів, логічність та послідовність виконаних етапів досліджень, їх відповідність поставленій меті й завданням роботи з використанням сучасних клінічних, токсикологічних, біохімічних методів досліджень на достатній кількості тварин та виконаних експериментів підтверджуємо обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації та їх вірогідність. До того ж, результати досліджень оброблені статистично, зведені в таблиці та діаграми, узагальнені й детально проаналізовані, що полегшує сприйняття роботи та свідчить про високий науковий рівень здобувачки.

Достовірність основних наукових положень, висновків проведених наукових досліджень та одержаних результатів. Сформульовані дисертанткою основні наукові положення та висновки базуються на використанні сучасних інформативних методів досліджень і новітньої наукової літератури. Усі теоретичні узагальнення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, побудовані на матеріалах експериментальних досліджень та відображають закономірності, що були виявлені шляхом проведеного старанного аналізу власних результатів. Дані дисертаційних

досліджень статистично оброблені 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 % ($p < 0,05$). Теоретичні положення та практичні рекомендації достатньо обґрунтовані та вірогідні. Отже, основні наукові положення, висновки та одержані результати експериментальних досліджень А. В. Маслюк варто вважати достовірними.

Новизна основних наукових положень та висновків проведених наукових досліджень та одержаних результатів. Дисертанткою вперше в Україні проведено скринінг якості інкубаційних яєць і кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів та здійснено його аналіз. Установлено, що у кормах і яйцях наявна тенденція до зменшення вмісту вітамінів В₂ та Е, каротиноїдів і Селену.

Вперше досліджено фармако- та токсикодинаміку НЧ ортованадатів рідкісноземельних елементів (Гадолінію і Лантану) в організмі білих щурів за умов кормового стресу в субхронічному експерименті, встановлено адаптогенну дію обох рідкісноземельних металів у діапазоні доз ($\approx 0,03$ – $0,15$ мг/кг маси тіла), що відповідає $0,2$ – $1,0$ мг/дм³ питної води.

Уперше в Україні розроблено та валідовано методику визначення РЗМ (Лантану і Гадолінію) у біологічних зразках з використанням атомно-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми (ICP OES) та адаптовано методику підготовки проб у різних матрицях (патент № 154111). Одержані валідаційні дані задовольняють вимоги Настанови Eurachem та Гармонізованої настанови IUPAC з валідації в одній лабораторії, а методика визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках є придатною для конкретного застосування відповідно до ISO/IEC 17025:2019.

Уперше досліджено вплив НЧ 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 НЧ ортованадатів гадолінію і лантану курчатам-бройлерам упродовж 10 діб у концентрації $0,2 \text{ мг/дм}^3$ питної води (середній показник дози – $0,09 \text{ мг/кг}$ маси тіла) спричиняє зниження окремих показників обміну ліпідів (загального холестеролу і тригліцеридів), небілкових сполук азоту (сечова кислота) та показників перекисного окиснення ліпідів 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. У цьому разі для НЧ $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ властиво виражене засвоєння, про що засвідчує вміст гадолінію в усіх досліджуваних органах і тканинах, тоді як НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ – у меншій кількості засвоюються організмом. Уперше в Україні проведено систематизацію рекомендацій відносно визначення антибактеріальної дії та параметрів цитотоксичності НЧ металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертація викладена на 278 сторінках та включає анотації (українською й англійською мовами), вступ, огляд літератури, матеріали та методи виконання роботи, результати власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, пропозиції виробництву, список використаних джерел та додатки. Отже, робота структурована відповідно чинних вимог.

Робота ілюстрована 34 таблицями та 24 рисунками. Список літератури містить 296 джерел, що відповідають напряму досліджень і включає публікації авторів, які працювали у цьому напрямі досліджень упродовж останніх десятиліть, що якісно доповнює зміст роботи. Варто відмітити, що дисертанткою процитовано багато робіт останніх років.

У **Вступі** (с. 30–36) дисертанткою у короткій формі означено актуальність дисертаційного дослідження і поставлено перелік завдань, що потребують досліджень відповідно обраній темі. Надалі вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, що підтверджує актуальність теми дисертації А. В. Маслюк, зокрема й тим, що ця наукова праця є фрагментом

наукових досліджень, відповідно до завдання: 34.03.00.01 Ф «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.), що виконувалася у лабораторії токсикологічного моніторингу Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»; 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, кормів, ґрунту і води» (номер державної реєстрації 0181U100597) науково-дослідного хіміко-токсикологічного відділу та науково-дослідного патоморфологічного відділу Державного науково-дослідного інституту лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, 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». У цьому розділі авторка також наводить основні дані про роботу, де окреслює наукові та практичні результати, мету й поставлені завдання досліджень. Після ознайомлення із загальним змістом вважаємо, що основні положення дисертації враховані у відповідних стандартних підрозділах вступу.

Розділ 1 «**Огляд літератури**» (с. 37–66) структурно містить 4 підрозділи, в яких здобувачка характеризує сучасний стан досліджень з історії відкриття, властивостей та поширення рідкісноземельних металів (підрозділ 1.1), щодо токсикологічної характеристики Гадолінію і Лантану (підрозділ 1.2), біологічних властивостей та перспектив застосування наночастинок рідкісноземельних елементів (підрозділ 1.3), а також застосування рідкісноземельних елементів

у тваринництві (підрозділ 1.4) і методів визначення цих металів та їх залишкових кількостей в субстратах тваринного походження (підрозділ 1.5). Завершує даний розділ узагальнюючий висновок (підрозділ 1.6), що окреслює основні напрями досліджень, відповідно поставленої мети і завдань дисертації.

Розділ 2 «**Умови та методика проведення досліджень**» (с. 67–80) містить два підрозділи матеріали досліджень (підрозділ 2.1) і методи досліджень (підрозділ 2.2). Підрозділ 2.1 чітко і послідовно дозволяє отримати інформацію про структуру досліджень, основні етапи роботи і їх зміст. Натомість підрозділ 2.2 перенасичений інформацією щодо загальновідомих методів, у тому числі гістологічних, патоморфологічних досліджень тощо.

Розділ 3 «**Результати досліджень**» (с. 81–195) логічно структурований і наповнений даними відповідно поставлених завдань роботи. На початку розділу наведено результати оцінки якості інкубаційних яєць і кормів для курей м'ясного напрямку продуктивності за показниками вмісту вітамінів та мікроелементів (підрозділ 3.1). Надалі, у підрозділі 3.2 «Фармако- та токсикодинамічні властивості наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану в організмі білих щурів» показано визначені авторкою клінічні та патоморфологічні зміни в організмі білих щурів за дії НЧ ортованадату гадолінію та біохімічні показники плазми крові білих щурів за впливу даних НЧ (підрозділи 3.2.1–3.2.2), клінічні та патоморфологічні зміни в організмі білих щурів та біохімічні зміни, що спостерігали у плазмі крові цих щурів за дії НЧ ортованадату лантану (підрозділи 3.2.3–3.2.4).

Наступний підрозділ 3.3 «Розроблення методики визначення гадолінію і лантану в біологічному матеріалі та її валідація» детально описує розроблення методики та особливості визначення рідкісноземельних металів методом ICP OES для отримання даних високої точності.

У підрозділі 3.4 «Вплив наночастинок ортованадатів гадолінію і лантану на організм курчат-бройлерів» узагальнено дані щодо клінічного стану та маси тіла і біохімічних показників сироватки крові курчат-бройлерів за дії НЧ ортованадатів гадолінію і лантану (підрозділи 3.4.1–3.4.2), детально описано

обмін вітамінів (B₂, A, E) та мікроелементів (Se, Cu, Zn) в організмі курчат-бройлерів за введення НЧ ортованадатів гадолінію і лантану (підрозділ 3.4.3). Також було визначено фармакокінетичні властивості НЧ ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів (підрозділ 3.4.4) та якість курятини у разі застосування НЧ ортованадатів гадолінію і лантану курчатам-бройлерам (підрозділ 3.4.5).

Наступний підрозділ 3.5 «Розроблення рекомендацій з визначення антибактеріальної активності (дії) та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок рідкісноземельних металів» теоретично обґрунтовує методологічні підходи до оцінки вищезазначених властивостей НЧ металів із використанням великої кількості сучасних підходів.

Зауважимо, що всі підрозділи власних досліджень написано на достатньо високому науковому та методичному рівнях, матеріал викладено чітко, логічно, зрозуміло. Кожен підрозділ даного розділу завершується змістовними висновками, зробленими за результатами теоретичних і експериментальних досліджень.

Розділ 4 «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» (с. 196–217) демонструє значну теоретичну підготовку здобувачки та її обізнаність із сучасними науковими джерелами, за рахунок чого вона порівнює власні дослідження з результатами роботи інших авторів та пояснює причини відмінностей. Матеріали розділу в узагальненому вигляді вказують на виконання дисертанткою поставленої мети. Загалом даний розділ добре опрацьований, проведені дослідження науково узагальнені у співставленні їх з достатньою кількістю публікацій як у вітчизняних, так і зарубіжних джерелах наукової літератури.

У розділі **Висновки** (с. 218–221) здобувачкою наведено загальний і 9 конкретних висновків, що логічно витікають з результатів досліджень згідно з поставленою метою і завданнями.

Надалі розміщені чітко сформульовані **Пропозиції виробництву** (с. 222) щодо застосування НЧ рідкісноземельних металів курчатам-бройлерам,

а також три науково-методичні рекомендації і інформація щодо можливості використання отриманих наукових результатів в освітньому процесі.

Завершують дисертацію **Список використаних джерел** (с. 223–259), що містить 296 першоджерел, значна частина яких, опублікована протягом останнього десятиріччя та **Додатки** (с. 260–278), зокрема, список публікацій здобувачки, науково-методичні рекомендації, патент на корисну моделі та акти про впровадження/використання результатів дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в освітній процес.

Практичне значення результатів, одержаних в результаті проведених експериментів, полягає у визначенні фармакодинаміки НЧ ортованадатів гадолінію і лантану в організмі курчат-бройлерів, розробленні науково-методичних рекомендацій «Застосування наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів (гадолінію і лантану) при вирощуванні курчат-бройлерів», які розглянуто і схвалено методичною комісією Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» (протокол № 11 від 20 жовтня 2023 р.). Відповідно з вказаними методичними рекомендаціями для підвищення стресостійкості організму курчат-бройлерів та засвоюваності поживних речовин раціону рекомендується з першої по десятю добу життя випоювати з питною водою ортованадат гадолінію або лантану в концентрації 0,2 мг/дм³. Забій птиці на м'ясо проводити не раніше 30 добового віку.

Для контролю вмісту гадолінію і лантану в органах і тканинах продуктивних тварин розроблено методичні рекомендації щодо визначення рідкісноземельних металів у біологічних зразках методом оптико-емісійної індуктивно-зв'язаної плазми. Методичні рекомендації розглянуто та схвалено на засіданні Вченої ради Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (протокол № 1 від 17.02.2023 р.).

З метою встановлення параметрів біобезпечності та можливої токсичності наночастинок металів розроблено методичні рекомендації «Визначення

антибактеріальної дії та параметрів біосумісності/цитотоксичності наночастинок металів на моделі прокаріотичних і еукаріотичних клітин», які схвалено і рекомендовано до друку Вченою радою Національного університету біоресурсів і природокористування України (протокол № 4 від 25.10.2023 р.).

Апробація результатів досліджень, повнота їх викладення в опублікованих працях. Основні положення дисертації було обговорено та схвалені на звітних сесіях Вченої ради ННЦ «ІЕКВМ» у 2020–2022 рр. та НУБіП України – у 2023–2024 рр. Результати експериментальної частини дисертації було викладено та обговорено на наукових конференціях різного рівня, а саме: Міжнародній науково-практичній конференції «Science as a basis for the development of modern countries» (м. Братислава, Словаччина, 2022 р.); Міжнародній науковій конференції, присвяченій 100-річчю кафедр факультету ветеринарної медицини «Єдине здоров'я – 2022» (м. Київ, 2022 р.); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 35-річчю заснування факультету ветеринарної медицини «Сучасний стан розвитку ветеринарної медицини, науки і освіти» (м. Житомир, 2022 р.); IV щорічній міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине здоров'я» (м. Тернопіль, 2023 р.); Міжнародній науково-практичній конференції науково-педагогічних працівників та молодих науковців «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах євроінтеграції» (м. Одеса, 2023 р.).

За темою дисертації 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.

Особистий внесок здобувачки. Дисертанткою здійснено пошук та аналіз літературних джерел вітчизняних 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.

Дискусійні, критичні зауваження та запитання до дисертантки.

Оцінюючи позитивно дисертацію А. В. Маслюк хотілося б вказати на деякі недоліки та отримати відповіді на запитання, що виникли в процесі ознайомлення з роботою, зокрема:

1. Згідно чинних вимог розділ «Вступ» має розпочинатися з обґрунтування вибору теми дослідження, що стисло наведено авторкою, проте не виокремлено у відповідний пункт (с. 30–31).

2. У розділі 2 «Умови та методика проведення досліджень» вказано наукові тематики, в рамках яких була виконана дисертація (с. 67), що є недоречним, адже вже було наведено у «Вступі» (с. 31).

3. З отриманих результатів (розділ 3, підрозділ 3.1) вкажіть, які, на Вашу думку, основні закономірності впливу вітамінів і мінеральних елементів у кормах на якість інкубаційних яєць курей м'ясного напрямку продуктивності.

4. Уточніть, будь ласка, до яких класів токсичності і безпечності віднесено НЧ ортованадатів гадолінію й лантану та чи узгоджуються отримані Вами дані з результатами інших авторів.

5. Охарактеризуйте основні параметри антиоксидантної дії НЧ ортованадатів рідкісноземельних елементів за введення курчатам-бройлерам?

6. Які механізми дії НЧ ортованадатів гадолінію й лантану Ви спостерігали за поєднаного введення в організм тварин/птиці?

7. Цікаво дізнатися, які тест-системи дисертантка вважає доцільними використовувати для визначення антибактеріальної активності НЧ металів.

Слід зауважити, що вказані недоліки та дискусійні питання не принижують цінності одержаних результатів або методичного рівня виконаної дисертації.

Загальний висновок на дисертацію. Дисертанткою виконано науково обґрунтовані дослідження, що викладені у послідовній формі та зроблено аргументовані висновки і практичні пропозиції, що випливають з одержаних результатів. Таким чином, вважаю, що дисертація на тему: «**Фармако-**

токсикологічна характеристика наночастинок ортованадатів Гадолінію і Лантану» оформлена згідно з наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» зі змінами і доповненнями, є завершеною науково-дослідною роботою, яка за актуальністю обраної теми, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, рівнем і обсягом виконаних досліджень, повністю відповідає вимогам, що передбачені Порядком 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 зі змінами, а її авторка – **Маслюк Алла Володимирівна**, заслуговує присудження освітньо-наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 21 «Ветеринарна медицина» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина».

Офіційний опонент – професор кафедри ветеринарної хірургії та репродуктології факультету ветеринарної медицини Державного біотехнологічного університету, доктор ветеринарних наук, професор Світлана НАУМЕНКО