

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

Відомо, що печінка виконує численні важливі функції для підтримки гомеостазу організму. Її клітини регулюють внутрішньоклітинні процеси. Вона є центральним органом метаболізму ліпідів, синтезуючи та окиснюючи жирні кислоти, утворюючи холестерол, фосфоліпіди, жовчні кислоти та транспортні форми ліпідів.

Гепатопатії, зокрема жирова дистрофія печінки, за її медикаментозного ураження, є серйозною ветеринарною проблемою, яка може призвести до значних метаболічних аномалій у тварин. Своєчасна діагностика та лікування гепатопатій є критично важливими для запобігання прогресуванню захворювань печінки та збереження здоров'я тварин. Фосфоліпіди, як природні, так і синтетичні, відіграють важливу роль у фармацевтичній технології й активно використовуються в якості засобів клітинної терапії.

Гепатопатії можуть викликати серйозні метаболічні аномалії у тварин. Медикаментозне ураження печінки (МУП) сьогодення потребує диференціальної діагностики у пацієнтів з аномальними печінковими тестами та нормальною гепатобіліарною візуалізацією. З усіх відомих захворювань печінки діагноз МУП, ймовірно, є одним із найважчих для встановлення. В усіх основних дослідженнях МУП антибіотики є найпоширенішим типом ліків, про які повідомлялося. Клінічний фенотип різних типів антибіотиків, пов'язаних з ураженням печінки, дуже варіабельний.

Патогенез жирової хвороби печінки вважається багатофакторним процесом, а механізми, що лежать в основі прогресування захворювання, є складними. Внутрішньопечінкове накопичення жиру є результатом підвищеного поглинання жирних кислот, посиленого ліпогенезу та порушення експорту та окиснення жирних кислот. Крім того спостерігається гіперінсулінемія. Вона пов'язана з резистентністю до інсуліну і, в свою чергу, сприяє новому синтезу жирних кислот у печінці шляхом активації білка-1c. Він, у свою чергу, зв'язує регуляторний елемент регулятора транскрипції ліпогенних генів.

Вільні жирні кислоти піддаються β -окисненню або естерифікуються гліцеролом з утворенням триацилгліцеролів, які потім зберігаються в гепатоцитах та утворюють ліпідні краплі або упаковуються та експортуються у вигляді ліпопротеїнів дуже низької щільності.

Внутрішньоклітинне відкладення ліпідів і подальша підвищена потреба в метаболізмі надлишку жирних кислот призводять до виробництва активних форм кисню, підвищення окисного стресу або стресу ендоплазматичного ретикулуму і активації N-кінцевої кінази, яка призведе до мітохондріальної дисфункції та загибелі клітин.

Вважається, що запалення печінки при жировій дистрофії печінки викликається різноманітними сполуками, такими як молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням, що вивільняються з гепатоцитів, бактеріальний ендотоксин кишкового походження, вільні жирні кислоти та вільний холестерол.

Індуковане цитокінами запалення печінки, подальша активація клітин Купфера та зірчастих клітин печінки, а також ліпотоксичність, спричинена вільними жирними кислотами та іншими ліпотоксичними біологічно активними ліпідами, залучені до хронічного ураження печінки та вважаються відповідальними за прогресування

жирової хвороби печінки до стеатогепатиту та розвиток фіброзу. Надмірний розпад триацилгліцеролів викликає накопичення жирних кислот у формі діацилгліцеролу не лише в печінці, але й в інших тканинах.

За розвитку токсичного ураження печінки ксенобіотиками істотно зростає інтенсивність ліпопероксидації ліпідної компоненти мембран гепатоцитів, що призводить до їх пошкодження і, як наслідок, порушення її численних функцій.

Наукова новизна одержаних результатів. Результати проведених досліджень доповнюють новими науковими даними щодо характеристики мікрокопічних змін у печінці за тетрациклініндукованого жирового гепатозу, які підтверджують стеатогенний ефект тетрацикліну гідрохлориду. Зокрема, зафіксовано значну кількість печінкових клітин у стані жирової і зернистої дистрофії. Частина дистрофічно змінених гепатоцитів руйнувалася із наступним лізисом фрагментів зруйнованих клітин. Зазначені зміни призводили до часткової чи повної дезорганізації печінкових пластинок в усіх часточках органу. У разі застосування хворим щурам коригувальної терапії у вигляді фосфоліпідів молока БАД «FLP-MD» виявляли їх позитивний вплив на процеси регенерації та відновлення структурної організації гепатоцитів. Вперше отримано результати дослідження жовчно-пігментного, ліпідного і фосфоліпідного спектрів крові, жовчі та печінки у лабораторних щурів за тетрациклініндукованого жирового гепатозу, що вказують на формування дефіцитного рівня досліджуваних показників та розвиток явища внутрішньопечінкового холестазу. Визначено маркерні зміни досліджуваних показників та ефективні коригувальні властивості БАД «FLP-MD» на основі фосфоліпідів молока, що дозволяє рекомендувати її в якості засобу гепатопротекторного профілю. У разі перорального введення цієї біодобавки клінічно здоровим щурам відмічали відсутність токсичного впливу її компонентів як на клітини печінки, так і на весь організм. При цьому, реєстрували тенденцію до зростання абсолютного вмісту окремих із досліджуваних фракцій загальних ліпідів та фосфоліпідів у досліджуваному біологічному матеріалі. Таким чином, у результаті експериментального дослідження розкрито маркерні зміни у кількісних параметрах жовчних пігментів і ліпідограми нативної крові, жовчі та печінки у лабораторних щурів, що може бути корисним у вивченні патогенезу тетрациклінового ураження гепатобіліарної системи в ссавців та при випробуванні новостворених лікарських засобів гепатопротекторної дії.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів. Автором визначено маркерні зміни в обміні жовчних пігментів і ліпідів за гострої форми тетрациклініндукованого жирового гепатозу в лабораторних щурів. Експериментально підтверджено коригувальну ефективність БАД «FLP-MD» на основі фосфоліпідів молока щодо відновлення жовчнопігментного і ліпідного гомеостазу за тетрациклініндукованого жирового гепатозу в лабораторних щурів. Це свідчить про перспективність застосування зазначеної біодобавки з вираженими коригувальними властивостями за умов медикаментозного ураження печінки, передусім, антибіотиками тетрациклінової групи. Особливо актуальне застосування БАД «FLP-MD» за гепатопатології, що супроводжується розвитком внутрішньопечінкового холестазу, оскільки жовчосекреторні процеси та фізико-хімічні властивості жовчі значною мірою залежать від секреції гепатоцитами фосфоліпідів до первинних жовчних каналців. На основі отриманих результатів розроблено дві науково-практичні рекомендації: Томчук В. А., Грищенко В. А., Потоцький А. К. «Коригувальна терапія за токсичного впливу на організм антимікробних і нестероїдних протизапальних препаратів». К.: Редакційно-видавничий відділ НУБіП України, 2022; Томчук В. А., Грищенко В. А., Потоцький А. К. «Коригування змін у метаболізмі ліпідів і жовчних

пігментів за медикаментозної форми гепатопатології». К.: Редакційно-видавничий відділ НУБіП України, 2024.

Крім того, матеріали дисертації впроваджено у клінічну ветеринарну практику (Клініка ветеринарної медицини «WSW clinic», м. Київ, 2025), навчальну і наукову роботу на кафедрі біохімії імені академіка М. Ф. Гулого Національного університету біоресурсів і природокористування України (м. Київ, 2025).

Структура роботи, обґрунтованість та достовірність результатів досліджень, висновків здобувача. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, результатів досліджень, узагальнення результатів досліджень та їх аналізу, висновків, пропозицій, списку використаних джерел, що включає 138 джерел та 4 додатків. Дисертацію викладено на 155 сторінках, ілюстровано 12 рисунками і 42 таблицями. Анотація викладена українською й англійською мовами та містить список наукових праць за темою дисертації.

У **вступі** дисертації обґрунтовано актуальність обраної теми, відображено зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, в рамках яких виконувалася робота.

Чітко сформульовані мета, завдання, об'єкт, предмет та методи досліджень, результати досліджень, що відображають наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, показано особистий внесок здобувача, апробації публікації з теми дисертації.

У **першому розділі** дисертант наводить дані щодо фосфоліпідного складу крові та жовчі у ссавців, вказує на основну роль печінки в обміні ліпідів і жовчних пігментів в організмі ссавців та біохімічних механізмах токсичної дії антибіотиків на печінку. Наводяться також дані щодо використання фосфоліпидовмісних препаратів в гепатопатології.

Огляд літератури закінчується висновком, у якому автор сконцентрував увагу на тих питаннях, що є невивченими та потребують вирішення.

У **другому розділі** автор виклав систематизований матеріал, який дозволяє чітко розуміти загальну схему досліджень, використання різних методів діагностики як сучасних, так і класичних. Це дало можливість дисертанту отримати достовірні результати. Аналіз цього розділу свідчить, що дослідження А. К. Потоцького виконано згідно з вимогами та на достатній кількості тварин.

Третій розділ містить два підрозділи дисертації, вони містять отримані результати мікроскопічних зміни у тканині печінки в щурів за тетрациклініндукованого жирового гепатозу та при застосуванні фосфоліпідів молока, загальних ліпідів крові, жовчі та печінки в щурів за тетрациклініндукованого жирового гепатозу та при застосуванні фосфоліпідів молока, проведених клінічних, лабораторних досліджень крові, жовчі. Наведено обґрунтовані зміни жовчнопігментного складу крові, жовчі та печінки та коригувальна ефективність фосфоліпидовмісної біодобавки щодо жовчнопігментного складу крові, жовчі та печінки в щурів за тетрациклініндукованого жирового гепатозу.

Результати досліджень, наведені в цьому розділі, ґрунтовно аргументовані фактичними та новими матеріалами, викладені в логічному порядку, підтверджуються наочними ілюстраціями, що полегшує сприйняття дисертації. Автор об'єктивно оцінює результати власних досліджень, які значно поглибили та розширили теоретичні й практичні знання з діагностики та лікування тетрациклініндукованого жирового гепатозу.

Оцінюючи цей розділ в цілому, необхідно зазначити, що результати дослідження комплексні, систематизовані, узагальнені в таблицях і рисунках, логічно описані, закінчуються проміжними висновками.

У **четвертому розділі** автор логічно та всебічно аналізує результати власних досліджень порівняно з сучасними даними літератури. У цілому, цей розділ викладено

досить професійно і грамотно, що свідчить про ерудованість здобувача та його високий науковий рівень.

Висновки і пропозиції виробництву. Висновки нараховують дев'ять пунктів, чітко сформульовані, обґрунтовані і відповідають поставленим завданням. Пропозиції виробництву складають два пункти, в яких автор задекларував свої здобутки.

Апробація результатів досліджень, повнота їх викладення в опублікованих працях, достовірність і обґрунтованість наукових положень, висновків, рекомендацій. Результати дисертаційного дослідження було апробовано на: Міжнародній науковій конференції «Глобальні виклики ветеринарної медицини XXI століття» (м. Київ, 2021 р.); II Conferenza scientifica e pratica internazionale «Ricerche scientifiche e metodi della loro realizzazione: esperienza mondiale e realta domestiche» (м. Болонья, 2021 р.); XIV International Scientific and Practical Conference (м. Лісабон, 2022 р.); Міжнародній науковій конференції «Єдине здоров'я – 2022» (м. Київ, 2022 р.); IV International Scientific and Practical Conference: «Theoretical and Empirical Scientific Research: Concept and Trends» (м. Оксфорд, м. Вінниця, 2022 р.); III International Scientific and Practical Conference: «The modern vector of the development of science» (м. Філадельфія, 2023 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Продовольча та екологічна безпека в умовах війни та повоєнної відбудови: виклики для України та світу» (м. Київ, 2023 р.); Міжнародній науковій конференції «Єдине здоров'я – 2024» (м. Київ, 2024 р.); VIII International Scientific and Practical Conference «Recent Scientific Investigation» (м. Осло, 2024 р.).

Основні результати експериментальних досліджень викладено в 16 наукових працях, із яких 5 статей у наукових виданнях, включених до категорії «Б» Переліку наукових фахових видань України, 9 тез наукових доповідей. Також здобувачем у співавторстві розроблено 2 науково-практичні рекомендації.

Дисертація написана державною мовою, грамотно, легко читається, оформлена згідно з чинними вимогами. У цілому, аналіз роботи свідчить про актуальність обраної теми, вона виконана на достатньо високому науково-методичному рівні, є завершеною працею. Під час ознайомлення з текстом дисертації порушень академічної доброчесності не виявлено. Використання текстових запозичень без відповідних посилань на інформаційні джерела не зафіксовано.

Дискусійні положення й зауваження до дисертації. Аналіз дисертації А. К. Потоцького засвідчує високий науковий та методичний рівень її виконання. Це підтверджують оригінальні дані, які дисертант пояснює логічно та об'єктивно. Проте, поряд із достатньо аргументованими положеннями, наявні твердження, які потребують уточнення:

1. Чому фарбування гістологічних зразків проводили з використанням гематоксиліну Караці та еозину, а не реактивом Шиффа з азуром?

2. «За результатами розвитку тетраціклініндукованого гепатозу (І група «Самореабілітація») в нативній крові хворих щурів відмічали достовірне зменшення вмісту загальних ліпідів на 37,0 % порівняно з контролем». Які розлади засвоєння ліпідів корму в кишечнику, на Вашу думку, можуть призводити до цього?

3. Бажано було б навести склад БАД «FLP-MD».

4. Ви доводите, що застосування БАД «FLP-MD» на основі фосфоліпідів молока за одну годину до введення тваринам тетрацикліну усуває інгібуючий вплив антибіотика на вміст естерів холестеролу в жовчі. Який механізм це забезпечує?

5. «У піддослідних щурів цих груп також були відсутні відхилення з боку харчової поведінки, а у разі контрольних зважувань реєстрували збільшення маси тіла». Яке саме збільшення маси тіла тварин Вами реєструвалося?

6. Як вважаєте чи не було б доцільним дослідити також лізофосфатиділхолін, як фактор активації процесів пероксидного окиснення ліпідів та ураження гепатоцитів?

7. Що є фактором зниження вмісту фракції білірубину некон'югованого у зразках печінки в щурів I дослідної групи «Самореабілітація» на 15,7 % від його значень в контролі?

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 тетрациклініндукованого 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».

Рецензент професор кафедри інфекційної патології, гігієни, санітарії та біобезпеки Полтавського державного аграрного університету, доктор ветеринарних наук, професор Андрій ЗАМАЗІЙ