

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента кандидата біологічних наук Козак Марії Романівни, старшого наукового співробітника лабораторії молекулярної біології та клінічної біохімії Інституту біології тварин НААН, на дисертаційну роботу **Котика Богдана Івановича** на тему «**Біохімічні особливості впливу етилтіосульфанілату та вітаміну Е на метаболічні процеси в організмі щурів на тлі дії Cr(VI)**» на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія», галузь знань 09 «Біологія», що подана в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.368.007 Інституту біології тварин НААН

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Забруднення високотоксичним Cr(VI) є однією з найсерйозніших екологічних проблем у світі через його тривалу стійкість у навколишньому середовищі та надзвичайно смертоносну природу для живих організмів. Сполуки хрому, як правило, отримують при видобутку та обробці хромітової руди і використовуються в хромуванні, виробництві барвників, текстильній промисловості, авіаційній промисловості, дубленні шкіри, консервації деревини та ін. Cr(VI) залишається в навколишньому середовищі протягом тривалого часу, забруднюючи ґрунт і воду та становить значний ризик для здоров'я людей і дикої природи. Для живих істот Cr(VI) є канцерогенним, генотоксичним та мутагенним. Cr(VI) викликає токсичність різними способами. Він може знижувати активність або ефективність імунної системи, конкурувати зі сайтами зв'язування кофакторів ензимів, пригнічувати активність ензимів, що здійснюють окисне фосфорилування, і викликати зміни в архітектурі клітин, особливо в ліпопротеїновій ділянці мембран. Cr(VI) пошкоджує клітини різними способами, наприклад посиленням окисного стресу, утворенням аддуктів ДНК і розпадом хромосом. Перевічених антидотів для інактивації отруєння хромом немає. Гостре отруєння часто спричиняє летальний результат незалежно від терапії. Лікування у випадках гострого впливу високого рівня хрому зазвичай є симптоматичним.

У дисертації Котика Б. І. досліджено вплив новосинтезованого етилтіосульфанілату (ЕТС) та вітаміну Е на стан системи антиоксидантного захисту, ліпідного і протеїнового обміну у крові та тканинах щурів та гематологічний профіль за умов моделювання Cr(VI)-індукованого оксидативного стресу.

Проведені Котиком Б. І. дослідження дозволили розробити нові рекомендації для профілактики та корекції токсичних станів спричинених дією Cr(VI).

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась у лабораторії біохімії адаптації та онтогенезу тварин Інститут біології тварин НААН у 2017-2023 рр. в рамках науково-дослідної програми відповідно до тематики 35.00.02.04.Ф. ДР №0116U001413 «Вивчити фізіолого-біохімічні механізми дії біологічно активних речовин на метаболічні процеси в організмі тварин». Дисертант досліджував біохімічні і метаболічні особливості впливу сполуки ЕТС окремо та разом з вітаміном Е на про/антиоксидантний статус, ліпідний та протеїновий обмін, гематологічні параметри крові за умов моделювання $K_2Cr_2O_7$ -індукованого оксидативного стресу.

3. Ступінь обґрунтування основних положень і висновків сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Основні наукові положення дисертаційного дослідження Котика Б. І. є обґрунтованими. Автор комплексно досліджує вплив новосинтезованого ЕТС окремо та у комплексі з вітаміном Е на організм щурів за умов Cr(VI)-індукованого оксидативного стресу з метою профілактики та корекції токсичних станів спричинених дією Cr(VI). Для виконання дисертаційної роботи дисертант обґрунтовано застосовує відповідні біохімічні, хроматографічні, гематологічні, фізичні та статистичні методи досліджень. Дослідження виконані *in vivo* з дотриманням вказівок «Європейської конвенції про захист лабораторних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та висновків комісії з біоетики Інституту біології тварин НААН м. Львова (протокол № 80, 124). Було проведено дві серії досліджень. У першій частині дисертаційного дослідження автор вивчав дію новосинтезованого ЕТС на метаболічні процеси в організмі лабораторних щурів за умов інтоксикації $K_2Cr_2O_7$. У другій частині дисертаційної роботи було з'ясовано дію поєднаного впливу вітаміну Е та ЕТС на метаболічні процеси в організмі лабораторних щурів, яким вводили $K_2Cr_2O_7$.

У результаті проведених досліджень дисертант сформулював обґрунтовані висновки, достовірність яких підтверджена статистичним аналізом отриманих результатів.

4. Наукова новизна досліджень та отриманих результатів.

Дисертаційна робота Котика Б. І. містить нові обґрунтовані результати. Зокрема, вперше досліджено та доведено виражений протекторний ефект новосинтезованого ЕТС за умов моделювання токсичної дії Cr(VI) у щурів. Антиоксидантний ефект ЕТС як окремо так і у поєднанні з вітаміном Е сприяв зниженню інтенсивності процесів окисної модифікації ліпідів та протеїнів спричинених інтоксикацією Cr(VI). Вплив досліджуваних сполук також проявлявся мобілізацією антиоксидантних резервів у крові та тканинах щурів шляхом накопичення відновленого глутатіону та стабілізації активності антиоксидантних ензимів за різних періодів інтоксикації $K_2Cr_2O_7$, а також сприяв зниженню рівня акумуляції Хрому у печінці тварин. Дисертант вперше з'ясував, що антиоксидантний ефект ЕТС та вітаміну Е сприяв нормалізації ліпідного та протеїнового обміну у щурів з Cr(VI)-індукованим оксидативним стресом за рахунок зниження інтенсивності гіперліпідимії, стабілізації біохімічних маркерів ушкодження печінки (амінотрансферази, лужної фосфатази, загального протеїну) та нирок (креатиніну, сечовини).

Котик Б. І. вперше показав стабілізацію гематологічного профілю інтоксикованих щурів за дії ЕТС та вітаміну Е, яка полягала у зниженні інтенсивності Cr(VI)-індукованої деградації еритроцитів та лейкоцитів крові у лабораторних щурів.

5. Теоретичне та практичне значення роботи й впровадження отриманих результатів.

У дисертаційній роботі Котика Б. І. теоретично обґрунтовано і експериментально доведено позитивний поєднаний вплив ЕТС та вітаміну Е на регуляцію метаболічних процесів в організмі щурів інтоксикованих Cr(VI). Виявлено, що спричинена Cr(VI) гемато-, гепато- та нефротоксичність у щурів значно знижуються за умов попереднього введення тваринам ЕТС як окремо так і у поєднанні з вітаміном Е.

Результати дисертаційної роботи Котика Б. І. роблять вагомий внесок у пошук ефективної стратегії для зниження наслідків токсичної дії Cr(VI). Нові отримані дані доводять можливість застосування досліджуваних сполук з метою лікування токсичних станів спричинених отруєнням сполуками Cr(VI).

Результати дисертаційної роботи Котика Б. І. впроваджені у навчальний процес на кафедрі біології та хімії факультету здоров'я людини та природничих наук Дрогобицького державного педагогічного університету ім. І. Франка, кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська

Політехніка», кафедрі ветеринарної хірургії та репродуктології Державного біотехнологічного університету.

6. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях.

Результати досліджень опубліковані у 22 наукових працях, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях (4 у виданнях, що входять до наукометричних баз Web of Science і Scopus та 3 статті у фахових журналах категорії Б), та 15 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій. Усі наукові праці повністю відображають результати й основні положення дисертації Котика Б.І. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднено й обговорено на достатній кількості наукових конференцій та інших наукових заходах.

7. Обсяг та структура роботи, оцінка змісту дисертації та її завершеність.

Рукопис дисертаційної роботи Котика Б. І. містить усі розділи, передбачені вимогами до оформлення дисертації відповідно до Наказу МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 року № 40, а також у відповідності з Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, з урахуванням змін згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 року № 502.

Дисертація складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел інформації та додатків. Загальний обсяг рукопису складає 214 сторінок, містить 11 рисунків, 22 таблиці та 325 джерел цитованої літератури.

В анотації представлено узагальнені результати наукових досліджень, наведено ключові слова. Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дисертації приведено після анотації англійською мовою.

У Вступі здобувач обґрунтовує актуальність обраного напрямку досліджень, наводить мету свого дослідження та відповідні завдання для її досягнення, описує об'єкт і предмет досліджень, стисло перелічує застосовані методи досліджень, показує зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, наукову новизну, практичне значення та впровадження отриманих результатів, особистий внесок і апробацію результатів дисертації.

У розділі «Огляд літератури» висвітлено особливості негативного впливу Cr(VI) на організм людини. Розглянуто відомі механізми токсичного впливу Cr(VI) та стан про/антиоксидантної системи, особливості гематологічного профілю крові тварин, показники ліпідного та протеїнового обмінів за його дії. Описано біохімічні особливості дії естерів тіосульфокислот та вплив вітаміну Е на метаболічні процеси.

У розділі «Матеріали та методи досліджень» детально описано та проілюстровано схеми досліджень *in vivo*. Усі маніпуляції з тваринами виконано відповідно до законодавства і дозволу біоетичної експертизи Інституту біології тварин НААН. Детально описано відповідні біохімічні, хроматографічні, гематологічні, та статистичні методи досліджень та додано посилання на використані джерела наукової літератури.

У розділі «Результати досліджень» охарактеризовано отримані дані власних досліджень. У підрозділі 3.1 наведено результати впливу ЕТС на метаболічні процеси в організмі щурів за умов токсичної дії Cr(VI), зокрема на стан про/антиоксидантної системи, окремі показники ліпідного метаболізму, гематологічні параметри та окремі показники протеїнового метаболізму. У підрозділі 3.2 описано вплив ЕТС в поєднанні з вітаміном Е на метаболічні процеси в організмі щурів за умов токсичної дії Cr(VI), зокрема на стан про/антиоксидантної системи, окремі показники ліпідного метаболізму, гематологічні параметри та окремі показники протеїнового метаболізму. У підрозділі 3.3. охарактеризовано поєднану дію ЕТС вітаміну Е на вміст Хрому у тканині печінки щурів за умов їх інтоксикації Cr(VI).

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» описано шляхи Cr(VI)-індукованої токсичності, роль системи антиоксидантного захисту у подоланні наслідків Cr(VI)-індукованого оксидативного стресу в біологічних системах. Дисертант аналізує та узагальнює опубліковані дані впливу тіосульфонатів на живі організми та роль вітаміну Е у захисті клітин від радикал-індукованого пероксидного окиснення. Котик Б. І. обґрунтовує обрану ним схему досліджень та аналізує отримані нові наукові дані.

Висновки дисертації сформульовані на основі одержаних результатів.

8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

У дисертації та наукових публікаціях Котика Б.І. відсутні порушення академічної доброчесності.

9. Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації.

1. Відновлення Cr(VI) *in vivo* відбувається за участі аскорбінової кислоти. Вітамін С забезпечує трансформацію α -токоферол радикалу і відновлення вітаміну Е. Чи варто було б забезпечити тварин додатковою кількістю вітаміну С для корекції Cr(VI)-індукованої токсичності?

2. На ст. 73 та 74 представлено формули підрахунку кількості еритроцитів та лейкоцитів, підписи до яких повністю і частково розміщено на наступних сторінках.
3. Чим обумовлене зростання активності СОД в еритроцитах крові щурів за введення олії у першому досліді і відсутність змін за введення олії у другому?

Висловлені зауваження та запитання не впливають на позитивну оцінку дисертації Котика Б.І., мають переважно рекомендаційний характер і можуть бути предметом майбутніх досліджень.

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Котика Богдана Івановича «Біохімічні особливості впливу етилтіосульфанілату та вітаміну Е на метаболічні процеси в організмі щурів на тлі дії Cr(VI)» за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичним значенням одержаних досліджень та висновків відповідає вимогам «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 від 12 січня 2022 р. №44, з урахуванням змін згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502, а її автор, Котик Богдан Іванович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія», галузь знань 09 «Біологія».

Рецензент:

старший науковий співробітник
лабораторії молекулярної біології та клінічної біохімії
Інституту біології тварин НААН,
кандидат біологічних наук

Козак М. Р.

Підпис к.б.н., с.н.с. Козак М.Р. засвідчую
Вчений секретар Інституту біології
тварин НААН, к.с.-г.н.



Смолянінова О. О.