

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна
доценту Володимиру БЕРЕСТУ
майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доцента, доцента кафедри біохімії біологічного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, кандидата біологічних наук, Кота Юрія Григоровича на дисертаційну роботу Біловецької Світлани Геннадіївни «Дослідження ролі вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки при інтоксикації організму сірчаною кислотою міддю».

1. Обґрунтування вибору теми дослідження

Актуальність теми дисертації не викликає сумнівів, оскільки пошук сполук, які здатні прямо або опосередковано ефективно сприяти регенерації печінки є на сьогодні важливою задачею біохімії, молекулярної біології та біотехнологій. Метою дисертаційної роботи було дослідити можливу роль вітаміну А у запобіганні розвитку фіброзу печінки на ранніх етапах формування Си-індукованого фіброзу печінки.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення

Робота складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел та 1 додатку. Обсяг загального тексту дисертації складає 162 сторінки, з них основного тексту – 115 сторінок. Робота ілюстрована 32 рисунками (з них займають окрему сторінку 5 рисунків) та 1 таблицею. Список використаних джерел містить 258 найменувань.

Дисертація написана грамотною українською мовою з дотриманням норм наукового стилю. Написання деяких наукових термінів та одиниць вимірювання потребує уточнення та корекції (стор. 5 рецензії). Рукопис складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділів, в яких надані відомості про матеріали і методи дослідження, а також представлені та обговорені отримані результати, висновки, та список наукових праць здобувачкою.

У вступі чітко відображено обґрунтування вибору теми дослідження здобувачкою, мету та завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертантки та публікації за матеріалами дисертаційної роботи.

У першому розділі розкривається сучасний стан проблем, вирішення яких стало основними завданням дисертантки. Розділ висвітлює відомі на тепер дані про механізми формування фіброзу печінки та вплив іонів металів та вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки. Особливо дисертантка робить акцент на дослідженнях імовірних механізмів дії вітаміну А враховуючи існуючі на сьогодні методичні труднощі в дослідженнях динаміки як метаболізму вітаміну А, так і метаболічних процесів у печінці в системі *in vivo*. Огляд літератури базується як на публікаціях за останні три роки (2020 – 2023), так і на наукових працях, що є першоджерелами у формуванні уявлень про метаболічні процеси у печінці та потенціал застосування вітаміну А у експериментальній біомедицині. Це дозволило дисертантці чітко простежити сучасні розробки, їхні недоліки, а також існуючі тенденції та перспективи за обраною темою дисертаційного дослідження, обґрунтувати актуальність теми дослідження та показати доцільність виконання дисертаційної роботи в обраному напрямку.

Другий розділ присвячений плануванню експериментальної частини роботи та методичним підходам, які дисертантка використовувала при проведенні дослідження. Структура та стиль викладення розділу «Матеріали та методи» зручні для сприйняття і не викликають зауважень. В розділі охарактеризовано дизайн проведеного експериментального дослідження, включаючи опис моделі та етапів. Описано алгоритм статистичного аналізу виявлених відмінностей між групами. Найвний в розділі ілюстративний матеріал надає змогу додатково оцінити описані методичні підходи. Усі маніпуляції з тваринами проводились з урахуванням вимог чинного міжнародного законодавства з біоетики та узгоджувалися комісією з біоетики на засіданні НДІ біології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Достовірність результатів дисертації досягнута за рахунок використання сучасних методів – анатомічного, гістологічного та цитологічного дослідження, біохімічного аналізу, вимірювання спектрів електропровідності.

Застосовані в роботі методичні прийоми та сучасне обладнання адекватні до поставлених завдань та дали змогу виконати дисертацію на високому науково-методичному рівні. Дані проаналізовані із застосування адекватних методів статистичної обробки.

У третьому розділі дисертантка описує результати власних досліджень. Результати графічної та математичної обробки експериментальних даних представлено у вигляді фотографій, рисунків та таблиць. Опис та обговорення результатів у кожному підрозділі завершується висновками та переліком публікацій за матеріалом, обговореним у цьому підрозділі. Наприкінці розділу «Результати досліджень та їх обговорення» дисертантка узагальнила всі отримані ним дані. Маю зауваження щодо формулювання статистичних висновків (стор. 5 рецензії).

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

В дисертаційній роботі відсутня інформація стосовно зв'язку з науковими темами.

4. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Зроблені авторкою дисертації висновки логічно та обґрунтовано витікають з наведених результатів, а сама виконана дисертація є завершеною науковою кваліфікаційною роботою.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

Дисертантка отримала наступні основні наукові результати:

1. Встановлено, що при збільшенні вмісту іонів міді в печінці та збільшенням дози вітаміну А, накопичення вітаміну А відбувалося до певної межі, після чого знижувалося.

2. Встановлено, що динаміка маси тіла корелює з фібротизуванням тканин печінки – маса зменшується при фіброзі печінки.

3. Показано, що статистично достовірних результатів у порівнянні відносних мас печінки між експериментальними групами немає.

4. Встановлено, що рівень спайковою хвороби та вмісту сухої сполучної тканини в печінці залежать від рівню фіброзу печінки.

5. Показано, що рівень двоядерних гепатоцитів у групі з додаванням вітаміну А вище, ніж у контрольної групи.

6. Встановлено, що як на початкових стадіях фіброзу має місце збільшення товщини капсули Гліссона та імунокомпетентних клітин в ній, так і при дії вітаміну А, проте запальні процеси проходять менш інтенсивно.

7. Виявлено, що активність АЛТ, АСТ, ЛФ зменшувалося при збільшенні фіброзу, та збільшується при введенні вітаміну А, а активність ГГТ має протилежний характер відповіді.

8. Показано, що електропровідність відображає фібротичні зміни в печінці вже на ранніх стадіях розвитку фіброзу на рівні структурної організації тканини.

Новизна отриманих результатів полягає у тому, що дисертанткою встановлено взаємозв'язок між структурно-функціональними особливостями печінки, біохімічними показниками та електропровідністю, як біофізичної характеристики біологічних тканин і середовищ на прикладі Cu-індукованого фіброзу, активності печінкових ферментів та утворення сполучнотканинних утворень в залежності від впливу гепатотропними речовинами та наявності фіброзу печінки і кількісним складом двоядерних гепатоцитів.

6. Апробація дисертації та публікації.

Основні наукові результати та висновки дисертації відображено в публікаціях у фахових та міжнародних наукових виданнях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 2 наукові праці, серед яких: 1 стаття у журналі фахового видання категорії Б; 1 публікація у періодичних виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus (Q3); 2 тези доповідей на фахових наукових конференціях. В 1 статті дисертант є першим автором. Кількість публікацій, що висвітлюють результати дисертації, відповідає вимогам п.8.4 постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року.

Апробація результатів дисертації проводилась на семінарах кафедри молекулярної біології та біотехнології, а також на міжнародних конференціях: I Correspondence International Scientific and Practical Conference Open Science Nowadays: Main Mission, Trends And Instruments, Path And Its Development Held On September 15th, 2023 By NGO European Scientific Platform (Vinnitsia, Ukraine) LLC; VI International Scientific and Theoretical Conference, September 8, 2023. Chicago, USA: European Scientific Platform.

7. Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що вони використовуються у навчальному процесі кафедри молекулярної біології та біотехнології.

8. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації

Маю зауваження до змісту дисертації:

1. В дисертації зустрічаються помилки у фаховій термінології, зокрема, у описі методів дослідження та формулюванні статистичних висновків. Так, наприклад, в тексті рукопису зустрічається «...температурі 37 градусів» (яких саме градусів – °C чи K ?) і т. п. Крім того, на сторінці 66 (підрозділ 2.6 - Статистичний аналіз даних) зазначено, що «значущі відмінності між контрольною та експериментальною групами були визнані при $p < 0,05$ ». А, між тим, в підписах до рисунків зазначено « $P < 0,05$ ». Статистичні показники «р» та «P» це різні показники. Показник «р» це статистична значущість, а показник «P» це довірча ймовірність. Довірча ймовірність «P» у випадку представленої роботи не може бути зазначена як « $P < 0,05$ », вірним формулюванням є « $P > 0,95$ » або « $p < 0,05$ ».

2. В таблиці 3.1 не наведено значення статистичної значущості «р».

Дискусійні положення:

1. Яке було походження ретинолу ацетату, який вводився лабораторним тваринам (фарм. препарат, компонент набору реагентів, стандартний референтний зразок, тощо)? Крім основної діючої речовини (ретинолу ацетату), які ще допоміжні речовини містив розчин вітаміну А враховуючи його походження? Який можливий вплив цих допоміжних речовин на функціональну активність печінки?

2. В дисертації зазначено (стор. 3, стор. 54), що лабораторним щурам був введений 10^5 вітамін А в 300 МО на 100 г маси тіла (0.10 мг ретинол ацетату на 100 г маси тіла). Відомо, що однократна терапевтична доза вітаміну А для дорослої людини складає 33000 МО/добу. Максимально допустима - 100000 МО/добу. Згідно даним Державної служби статистики України, середня вага чоловіків в Україні складає 80 кг. Відповідно, однократна терапевтична доза вітаміну А для дорослої людини на добу складає 41 МО на 100 г маси тіла, а максимально допустима доза на добу - 125 МО на 100 г маси тіла.

Чому у дослідах на лабораторних тваринах була використана доза вітаміну А, яка майже у 2,5 рази вища, ніж максимально допустима однократна терапевтична доза для людини? Чим дисертантка керувалася при підборі потенційно ефективної дози вітаміну А на етапі дизайну експерименту?

3. В дисертації зазначено (стор. 110), що «міжклітинні зв'язки, а саме міжклітинні адгезійні з'єднання, десмосоми, щільові контакти та ряд інших, здебільшого являють собою білкові утворення, які не беруть участі в переносі заряду. Однак вони можуть вступати у складні взаємодії з компонентами

міжклітинного середовища, зв'язувати вільні носії заряду і таким чином опосередковано впливати на електропровідність».

Оскільки це твердження не супроводжується посиланням на відповідне джерело літератури, прошу авторку роботи пояснити, будь ласка, що мається на увазі під вільними носіями заряду, які саме вільні носії заряду утворюються при взаємодії міжклітинних адгезійних з'єднань з компонентами міжклітинного середовища та який механізм такої взаємодії з подальшим утворенням вільних носіїв заряду?

9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

Зауваження до дисертаційної роботи не зменшують її теоретичного та практичного значення.

Дисертаційна робота Біловецької Світлани Геннадіївни «Дослідження ролі вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки при інтоксикації організму сірчаною кислотою міддю» є завершеною науковою працею, яка відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій» (з наступними змінами) та «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 12.01.2022 р., а її автор Біловецька Світлана Геннадіївна заслуговує присудження їй ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – «Біологія» за спеціальністю 091 – «Біологія».

Офіційний рецензент,
кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри біохімії
біологічного факультету
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна

Юрій КОТ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 20:21:05 19.12.2023

Назва файлу з підписом: Рецензія_Біловецька СГ_рецензент Кот ЮГ.pdf.p7s

Розмір файлу з підписом: 260.4 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія_Біловецька СГ_рецензент Кот ЮГ.pdf

Розмір файлу без підпису: 256.1 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Кот Юрій Григорович

П.І.Б.: Кот Юрій Григорович

Країна: Україна

РНОКПП: 3025810292

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 20:21:03 19.12.2023

Сертифікат виданий: КНЕДП АТ "УКРСИББАНК"

Серійний номер: 4723196C41B46DB6040000005F6A0300594D0E00

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAAdES)

Формат підпису: З позначкою часу від ЕП (CAAdES-T)

Сертифікат: Кваліфікований

*Голові разової спеціалізованої
вченої ради Харківського
національного університету імені
В.Н. Каразіна, доктору фізико-
математичних наук, доценту
Бересту Володимиру Петровичу
майдан Свободи, 4, м.Харків, 61022*

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

кандидата медичних наук, старшого дослідника,
в.о. зав. відділу експериментальної кріомедицини

Інституту проблем кріобіології і кріобіології НАН України

ЧИЖА Миколи Олексійовича

на дисертаційну роботу **БІЛОВЕЦЬКОЇ Світлани Геннадіївни**

на тему: «**Дослідження ролі вітаміну А на структурно-функціональну
організацію печінки при інтоксикації організму сірчаноокисною міддю**»,

подану до разової спеціалізованої вченої ради

Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань **09 – «Біологія»** за спеціальністю **091 – «Біологія»**

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор Божков
Анатолій Іванович.

1. Ступінь актуальності обраної теми дисертаційного дослідження.

Велика гетерогенна поліетіологічна група хвороб печінки, що включає інфекційні та токсичні ураження, на певній стадії та фазі недуги призводить до характерного надмірного утворення компонентів позаклітинного матриксу, тобто фіброзування в органі. Іноді прихований перебіг захворювань без маніфестації клінічних проявів закінчується наростанням тяжкості симптомів, і

як наслідок, сприяє появі ускладнень (печінкова недостатність, портальна гіпертензія, гепатоцелюлярна карцинома або рак печінки). Це призводить до високих показників інвалідизації і смертності, що визначає важливість соціального значення та актуальність проблеми. Особливе місце займає отруєння міддю, що викликає в організмі людини цілий симптомокомплекс, і при відсутності належного лікування призводить до фіброзу печінки з розвитком печінкової недостатності. Показники інвалідизації, спричиненої цирозом печінки, сягають 0,8 на 10 тис. працездатного населення. Декомпенсований цироз асоціюється з високою летальністю, і єдиний ефективний метод лікування – трансплантація печінки.

Дисертанткою запропоновано новий підхід усунення розвитку фіброзу печінки на ранніх стадіях, викликаного введенням токсичних доз Cu – застосування вітаміну А в дозі 300 МО/100 г маси тіла тварини. За такої схеми введення тваринам вітаміну А його вміст у печінці відповідає його кількості у нормальній печінці.

У зв'язку з наведеними вище відомостями слід вважати роботу Біловецької С.Г., яка присвячена вирішенню наукової задачі щодо усунення розвитку фіброзу печінки на ранніх стадіях, навіть на тлі продовження дії фактору індукції фіброзу, надзвичайно своєчасною та актуальною.

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

В дисертаційній роботі відсутня інформація стосовно зв'язку з науковими темами.

3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на новітньому науковому рівні. Результати досліджень викладені логічно та послідовно. Дисертаційна робота Біловецької С.Г., ґрунтується на достатньому фактичному матеріалі та правильному формуванні експериментальних груп. Експерименти проведені на

трьохмісячних лабораторних щурах. Проведені дослідження відповідають міжнародним біоетичним та правовим нормам, що засвідчено біоетичною комісією при НДІ біології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (витяг з Протоколу № 1 від 26 вересня 2023 р.) та зазначено про відсутність порушень біоетичних норм при проведенні експериментальних досліджень. Для досягнення поставленої мети в роботі використані сучасні адекватні, валідовані методи дослідження – патофізіологічні, макроскопічні, патоморфологічні, біофізичні та біохімічні, а також методи параметричної та непараметричної статистики. Загальний обсяг методів є цілком достатнім для отримання достовірних результатів, що дозволило вирішити поставлені завдання дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота викладена державною мовою із дотриманням норм академічного письма та наукового стилю. Текстовий матеріал доповнюють 32 рисунки та 1 таблиця. Виконано аналіз достатньої кількості сучасних зарубіжних та вітчизняних наукових праць, що дозволило зробити якісну оцінку та інтерпретацію результатів роботи. Отримані в роботі наукові результати послідовно викладено у розділах власних досліджень. Ключові наукові положення роботи чітко наведені у висновках, які узгоджуються із поставленими завданнями.

4. Наукова новизна одержаних результатів.

Використовуючи вдало підібрані сучасні методики дослідження, автором було вперше виявлено, що на ранніх етапах формування Си-індукованого фіброзу печінки ведення вітаміну А в дозі 300 МО/100 г маси тіла тварин забезпечувало усунення розвитку фіброзу печінки навіть на тлі продовження дії фактору індукції фіброзу. Автором показано, що в печінці функціонує система гомеостазу вітаміну А і вона проявляється в тому, що на фоні щоденних введень вітаміну А вміст цього вітаміну після досягнення свого максимуму зменшується навіть при ін'єкціях, що продовжуються. Автором отримано нові наукові дані щодо морфо-функціональних характеристик печінки під впливом

вітаміну А на тлі Сu-індукованого фіброзу і встановлено, що під дією вітаміну А запальні процеси проходять менш інтенсивно, а репаративна регенерація навпаки посилювалась, про що свідчив високий рівень двоядерних гепатоцитів в структурі органу.

5. Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях та апробація результатів дисертації.

Публікації за результатами дисертаційного дослідження в повній мірі відповідають вимогам п. 6 – 9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукові установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44. За темою дисертації опубліковано 4 наукові праці, у тому числі 2 статей, з яких 1 – у рецензованому фаховому періодичному виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus (у закордонному виданні Q3 (IF 3) за класифікацією Scimago Journal & Country Rank), 1 стаття – у рецензованому фаховому періодичному виданні України за спеціальністю 091 Біологія категорії Б та 2 тез доповідей у збірниках закордонних конференцій.

Опубліковані наукові роботи здобувача відображають у повному обсязі зміст дисертаційної роботи та основні наукові здобутки. У роботах, опублікованих у співавторстві з науковим керівником та іншими співробітниками кафедри молекулярної біології та біотехнології особистий внесок здобувача є переважаючим.

Основні положення та результати дисертаційного дослідження були оприлюднені та доповідались на 2 закордонних науково-практичних заходах у формі усних доповідей і публікації тез.

6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам.

Структура, обсяг і зміст дисертації обумовлені логікою розкриття теми дослідження та викладенням його результатів. Робота складається із анотації, основної частини (вступу, трьох розділів та висновків), списку використаних джерел та додатку. Загальний обсяг дисертації становить 162 сторінки, з яких 115 сторінок основного тексту. Список використаних джерел складається з 258 найменувань, всі з яких – закордонні публікації. Робота містить 32 рисунки (з них займають окрему сторінку 5 рисунків) та 1 таблицю. Список використаних джерел містить 258 найменувань.

Вступ дисертаційної роботи викладено на 6 сторінках. У вступі, який написаний згідно існуючих вимог, відображено сучасний стан наукової проблеми з акцентом на невирішені питання. Наведено обґрунтування вибору теми дослідження, сформульовано мету та завдання роботи, чітко вказано об'єкт та предмет дослідження, представлені відомості про наукову новизну, особистий внесок дисертанта та використані методики дослідження. Представлено відомості про проходження біоетичної експертизи та інформація про апробацію результатів дисертації.

У розділі 1 (огляд літератури) наведений детальний аналіз сучасної наукової літератури з проблеми. Детально висвітлено структурно-функціональну організацію печінки з наведенням анатомічної та гістологічної характеристики та особливостей ембріогенезу органу. Охарактеризовано роль ретиноїдів у функціональній активності печінки, зокрема роль вітаміну А, його метаболізм, механізми перетворення та накопичення. Окремим підрозділом висвітлено моделі фіброзу печінки. Розділ викладено на 27 сторінках та ілюстровано 3 рисунками.

Розділ 2 висвітлює використані в роботі матеріали та методи дослідження, займає 17 сторінок, ілюстрований 3 рисунками. Розділ складається з 6 підрозділів. Застосовані автором методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти визначеної мети.

Розділ 3 присвячено результатам та їх обговоренню. В підрозділі 3.1. висвітлені результати дослідження впливу вітаміну А на деякі фізіологічні та морфологічні характеристики у тварин з Сu-індукованим фіброзом печінки.

Автором показано, що механізм нормалізації структури печінки забезпечується за рахунок посилення процесу регенерації печінки, про що свідчить збільшення кількості двоядерних гепатоцитів та активації імунної відповіді на що вказують інкорпоровані імунокомпетентні клітини у збільшеній капсулі Гліссона.

Підрозділ 3.2. висвітлює дані про вплив вітаміну А на деякі біохімічні показники у тварин з Сu-індукованим фіброзом печінки. Автором показано, що підтримання концентрації ретинолу в печінці на рівні контрольних значень, на початкових стадіях розвитку фіброзу печінки, може запобігти подальшому розвитку цього багатостадійного патологічного процесу навіть на тлі подальших дій токсикогенного фактора.

У підрозділі 3.3. здобувач представляє відомості про дослідження електропровідності тканин печінки з Сu-індукованим фіброзом та впливу біологічно активних сполук на цей показник. Автором встановлено, що електропровідність відображає фібротичні зміни в печінці вже на ранніх стадіях розвитку фіброзу на рівні структурної організації тканини. Приймання тваринами з фіброзом мікс-фактора не вплинуло на електропровідність гомогенату тканини порівняно з фіброзом.

Отримані висновки конкретні та лаконічні. Вони зроблені на основі фактичного матеріалу з урахуванням значимості отриманих результатів, і підтверджують досягнення поставлених мети та завдань.

Список використаної літератури складає 258 джерел та оформлений згідно Vancouver style.

У додатку наведено список публікацій автора.

7. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці. Наведені в дисертаційній роботі наукові положення мають теоретичне та практичне значення як для біології, так і для медицини, зокрема внутрішньої медицини та ін. Отримані в дисертаційній роботі дані можуть слугувати підґрунтям для розширення сучасних відомостей про перебіг запальних та фібротичних процесів в печінці на тлі інтоксикації міддю для проведення поглиблених наукових досліджень біологічних ефектів вітаміну А.

Результати роботи можуть використовуватись у навчальному процесі кафедри молекулярної біології та біотехнології.

8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

Дисертаційна робота є результатом власних досліджень здобувача. Наведені у дисертаційній роботі матеріали не порушують принципи академічної доброчесності. Усі текстові запозичення мають коректні посилання на відповідні джерела. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Робота визнається самостійною і може бути допущена до захисту.

9. Зауваження та дискусійні запитання щодо змісту дисертації.

Дисертація є завершеною самостійною науковою працею здобувача. В роботі витримано послідовність наукового пошуку, проведено всебічний аналіз та інтерпретацію отриманих даних.

Оцінюючи роботу в цілому позитивно, варто відзначити окремі недоліки:

- у тексті дисертаційної роботи зустрічаються окремі помилки стилістичного та пунктуаційного характеру;
- подекуди зустрічаються окремі невдалі вислови;

- більшість літературних посилань є застарілими, 60 % джерел до 2013 р. і доречно розглянути можливість використання більш сучасних джерел.

Вказані зауваження не стосуються змісту дисертаційної роботи та її актуальності, не мають принципового значення та не зменшують наукову та практичну цінність роботи.

У ході ознайомлення із дисертацією виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Які на Вашу думку механізми сприяють депонуванню вітаміну А в печінці тільки до 7 доби, а далі швидкість накопичення сповільнюється до 14 доби, і в подальшому не настає гіпервітамінозу вітаміну А, а також відсутні признаки ушкодження печінки та хронічної інтоксикації всього організму?
2. Результати вимірювань показали, що печінка інтактних контрольних тварин містила невелику кількість іонів міді, які були рівномірно розподілені між мітохондріями та мембранами ендоплазматичного ретикулума, а після введення токсичних доз характер розподілу міді в клітинних компартментах змінився. Так, у фракції мітохондрій накопичувалося значно більше іонів міді, ніж у фракції ендоплазматичного ретикулума. По-перше в дисертації не наведені кількісні показники розподілу міді по органелам клітки, а по друге, чим обумовлений перерозподіл міді в клітинах?
3. Який на Вашу думку механізм терапевтичної дії мікст-фактору при Си-індукованому ураженні печінки?

10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи

Дисертаційна робота БІЛОВЕЦЬКОЇ Світлани Геннадіївни на тему «Дослідження ролі вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки при інтоксикації організму сірчаною кислотою міддю» є закінченим науковим дослідженням, у якому запропоновано вирішення важливого наукового завдання – визначенню ролі вітаміну А у запобіганні розвитку

фіброзу печінки на ранніх етапах формування Cu-індукованого фіброзу печінки.

Таким чином, за актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Біловецької С.Г. «Дослідження ролі вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки при інтоксикації організму сірчаною кислотою міддю» є закінченою кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові положення і нові науковообґрунтовані результати, що мають істотне значення для сучасної біології і медицини. Дисертаційна робота Біловецької С.Г. в повній мірі відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені п. 6–9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, науковій установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор Біловецька Світлана Геннадіївна заслуговує присудження їй ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – «Біологія» за спеціальністю 091 – «Біологія».

Офіційний опонент

кандидат медичних наук,
старший дослідник,
в.о. зав. відділу експериментальної
кріомедицини Інституту проблем
кріобіології і кріомедицини
НАН України

Микола ЧИЖ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:34:57 20.12.2023

Назва файлу з підписом: Відгук_Чиж М.О.doc.asice

Розмір файлу з підписом: 26.4 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук_Чиж М.О.doc

Розмір файлу без підпису: 83.0 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Чиж Микола Олексійович

П.І.Б.: Чиж Микола Олексійович

Країна: Україна

РНОКПП: 2774304034

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:34:50 20.12.2023

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF97040000009BBFD000D40CC301

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
доценту Володимиру БЕРЕСТУ
майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора, декана медичного факультету, професора кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, доктора медичних наук, Лядової Тетяни Іванівни на дисертаційну роботу Біловецької Світлани Геннадіївни «Дослідження ролі вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки при інтоксикації організму сірчаноокислою міддю».

1. Обґрунтування вибору теми дослідження

Дослідження, що обране темою дисертаційної роботи є вельми актуальним, оскільки функціональну роль печінки в організмі важко переоцінити. Саме печінкою контролюється більшість метаболічних процесів, забезпечується підтримка гомеостазу, приймається участь у процесах травлення, дезінтоксикації та екскреції, крім того, вона має гормональні та кровотворні функції, які відіграють важливу роль у фізіологічних та патологічних процесах організму.

Порушення метаболізму печінки, що призводить до формування різноманітних патологічних станів є предметом дослідження багатьох науковців. Як основний детоксикаційний орган печінка постійно піддається впливу токсичних ксенобіотиків, що може призводити до патологічних змін, асоційованих із розвитком гепатиту, стеатозу, фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми.

Особливий інтерес для дослідження представляють механізми оборотності хронічних патологічних станів, оскільки це має важливе значення у вирішенні боротьби з віковими патологіями. Саме такою експериментальною моделлю для вивчення цих механізмів може бути фіброз

печінки. Відомо, що розвиток фіброзу печінки характеризується стадійністю і його кінцевим етапом є формування цирозу печінки.

Сучасні медикаментозні препарати та підходи, що застосовуються для терапії фіброзу з метою його призупинення та зворотності не є високоефективними. Одним із перспективних напрямів цієї терапії є використання вітамінів, зокрема вітаміну А, який може виявляти антиоксидантні властивості; змінювати структуру лізосомальних мембран і, таким чином, активувати протеолітичні ферменти, змінювати швидкість проліферації і навіть спрямованість диференціювання клітин. Особливий інтерес представляє дія вітаміну А на функціональну активність печінки при різних патологічних станах.

Отже, вивчення деструктивних процесів у печінці, дослідження факторів системної реакції організму щодо механізмів пошкодження і регенерації гепатоцитів, пошук патогенетично обґрунтованих шляхів корекції патологічних змін при токсичному гепатиті та фіброзі є безумовно актуальним і перспективним як для теоретичної, так і практичної біології та медицини. Все вищезазначене зумовлює та підтверджує актуальність обраної теми дисертаційного дослідження Біловецької С.Г., визначають її доцільність та вагомість з точки зору як наукового, так і практичного значення.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення

Робота складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел та 1 додатку. Обсяг загального тексту дисертації складає 163 сторінки, з них основного тексту – 115 сторінок. Робота ілюстрована 32 рисунками та 1 таблицею. Список використаних літературних джерел містить 258 найменувань.

У **вступі** обґрунтовано вибір теми дисертаційної роботи, визначено мету, об'єкт і предмет дослідження, основні завдання, визначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, описано методи, які були використані в даній роботі при експериментальному дослідженні, зазначено особистий внесок здобувача.

Перший розділ присвячений огляду літературних джерел щодо механізмів формування фіброзу печінки та впливу іонів металів та вітаміну А на структурно-функціональну організацію. В огляді розглянуто питання особливостей ембріогенезу, анатомічній та гістологічній характеристиці

печінки. Окремий підрозділ присвячений аналізу літературних джерел щодо вивчення ролі ретиноїдів в структурно-функціональній активності даного органу. Представлено метаболічні процеси перетворення та накопичення вітаміну А та патогенетичні механізми розвитку фіброзу печінки.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» представлений характеристикою об'єктів досліджень, експериментальною схемою підготовки тварин до дослідження, методиками фізіологічної та морфологічної та біохімічної оцінки параметрів тварин з Cu-індукованим фіброзом печінки. Детально представлені методика визначення вмісту вітаміну А в печінці та вимірювання електропровідності тканин печінки та сироватки крові. Описані методи статистичного аналізу, що були використані дисертантом при проведенні експериментального дослідження.

У **третьому розділі** «Результати та обговорення» представлено аналіз результатів дослідження впливу вітаміну А на фізіологічні та морфологічні характеристики у щурів з Cu-індукованим фіброзом печінки. Досліджено вміст іонів міді та вітаміну А, динаміка росту тварин, вплив вітаміну А на відносну масу печінки та на формування міжтканинних сполучнотканинних утворень, на кількість двоядерних гепатоцитів та на структуру печінкової тканини та біохімічні показники (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ) при Cu-індукованому фіброзі. Окремий підрозділ присвячений дослідженню електропровідності тканин печінки з Cu-індукованим фіброзом та впливу біологічно активних сполук на цей показник.

Висновки за результатами виконання дисертаційної роботи підкреслюють наукову новизну та практичну значущість проведеного експериментального дослідження.

Список використаних джерел свідчить про ретельний аналіз сучасної наукової літератури за тематикою роботи.

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

В дисертаційній роботі відсутня інформація стосовно зв'язку з науковими темами.

4. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість і достовірність представлених результатів підкріплені експериментальними дослідженнями та забезпечується: застосуванням актуальних експериментальних моделей та статистичних методів до отриманих даних; систематичним порівнянням отриманих результатів із сучасними науковими здобутками інших авторів; публікацією результатів дисертаційного дослідження в наукових виданнях високого рівня; достатньою апробацією отриманих результатів на наукових конференціях.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

Основні наукові результати та висновки дисертації відображено в публікаціях у фахових та міжнародних наукових виданнях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 2 наукові праці, серед яких: 1 стаття у журналі фахового видання категорії Б; 1 публікація у періодичних виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus (Q3); 2 тези доповідей на фахових наукових конференціях. В 1 статті дисертант є першим автором.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження полягає у наступному:

Автором вперше показано, що триразове введення тваринам із Си-індукованим фіброзом печінки на ранніх етапах формування цієї патології вітаміну А в дозі 300 МО/100 г маси тіла забезпечувало усунення розвитку фіброзу печінки навіть на тлі дії фактору індукції фіброзу. Показано, що за такої схеми введення тваринам вітаміну А його вміст у печінці відповідає його кількості у нормальній печінці. Вперше показано, що в печінці функціонує система гомеостазу вітаміну А, а саме – при збільшенні вмісту іонів міді в печінці та збільшенням дози вітаміну А, накопичення вітаміну А відбувалося до певної межі, після чого знижувалося.

Дисертантом встановлено, що динаміка маси тіла корелює з фібротизуванням тканин печінки – маса зменшується при фіброзі печінки.

Виявлено, що статистично достовірних результатів у порівнянні відносних мас печінки між експериментальними групами немає.

Встановлено, що рівень спайкової хвороби та вмісту сухої сполучної тканини в печінці залежать від рівню фіброзу печінки. Показано, що рівень двоядерних гепатоцитів у групі з додаванням вітаміну А вище, ніж у контрольній групі. Виявлено, що активність АЛТ, АСТ, ЛФ зменшувалась при

збільшенні фіброзу, та збільшувалась при введенні вітаміну А, а активність ГГТ має протилежний характер відповіді. Дисертантом показано, що електропровідність відображає фібротичні зміни в печінці вже на ранніх стадіях розвитку фіброзу на рівні структурної організації тканини.

6. Апробація дисертації та публікації.

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 2 наукові праці, серед яких: 1 стаття у журналі фахового видання категорії Б; 1 публікація у періодичних виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus (Q3); 2 тези доповідей на фахових наукових конференціях.

7. Практичне значення отриманих результатів.

В роботі наведено схему індукування фіброзу печінки щурів та способи оцінки ступеню фіброзу, також показано вплив вітаміну А на показники печінки на структурних, функціональних та біофізичних рівнях організації експериментальних тварин. Одержані в роботі результати відкривають перспективи для подальшого дослідження та більш глибокого розуміння механізмів оборотності процесу фібротизації печінки та керування цим процесом, кінцева мета якого має знайти застосування в терапії та профілактиці патологій печінки, а також можуть бути впроваджені у навчальний процес студентів-біотехнологів медичного та фармацевтичного спрямування та використанні при моделюванні та розробці фармакологічних препаратів, направлених на відновлення функції печінки.

8. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації

Загалом дисертація оформлена відповідно наказу №40 МОН України від 12.01.2017 року. Мета наукової роботи досягнута. Завдання виконані у повному обсязі. Принципових і суттєвих зауважень до роботи не виникло, всі розділи були оцінені позитивно. Є окремі зауваження стосовно оформлення результатів та висновків дослідження, були виявлені стилістичні помилки. Однак зазначені зауваження не є принциповими та не знижують загальний високий рівень виконаної роботи.

Зауваження:

1. Перелік умовних позначень не відображає весь спектр умовних скорочень, що наведені у дисертаційній роботі.

2. В таблиці 3.1 відсутня абсолютна кількість тварин в групах дослідження.

3. В тексті розділу 3.1.3, де описується Рис. 3.3, відмінність маси печінки тварин четвертої експериментальної групи на 17% порівняно з першою експериментальною групою описано як пришвидшення росту, а на 13% порівняно з другою групою – як незначне збільшення. Немає чіткості у визначенні критерію, яке збільшення є незначним, хоча далі в тексті коректно вказано, статистично значущих відмінностей не було.

4. В розділах 3.3.3, 3.3.4, 3.3.5 на рисунках 3.20–3.25 показано серії спектрів електропровідності цільної тканини печінки, гомогенізованої тканини печінки та сироватки крові. В тексті розділів при описі цих графіків є порівняння серій спектрів між собою та посилань на рисунки попереднього розділу. Для зручності порівняння експериментальних даних слід було б привести спектри електропровідності різних об'єктів в одному розділі.

5. Висновки до розділу 3, окрім безпосередньо висновків, містять елементи обговорення результатів.

6. Вимірювання електропровідності представлено як метод, який має потенціал використання в діагностиці, оскільки показано його чутливість до змін у тканині печінки на початкових стадіях фіброзу. Однак у дисертації використовувалася методика, згідно з якою досліджувалися зразки тканини печінки, що викликає сумніви в застосуванні метода в медичній діагностиці.

Крім того, є деякі питання, які хотілось б поставити у межах наукової дискусії:

1. На Вашу думку, чи є взаємозв'язок між імунокomпетентними клітинами, інкорпорованими в капсулу Гліссона та ступенем фіброзу печінки? Яким способом ці дані можна між собою посвідчити?
2. Як Ви можете обґрунтувати вимірюваність біохімічних показників в ході Ваших експериментальних досліджень на різних типах біологічних зразків?
3. Чи може, на Вашу думку, досліджена Вами гепатотропна дія вітаміну А проявлятися при більш пізніх стадіях розвитку фіброзу? Чи відрізнятимуться в такому разі механізми впливу вітаміну А?

Вказані недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку роботи та не зменшують якість результатів дисертаційної роботи і обґрунтованість наведених здобувачем висновків.

9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Біловецької Світлани Геннадіївни «Дослідження ролі вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки при інтоксикації організму сірчаною кислотою міддю» є завершеною науковою працею, яка відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій» (з наступними змінами) та «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 12.01.2022 р., а її автор Біловецька Світлана Геннадіївна заслуговує присудження їй ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – «Біологія» за спеціальністю 091 – «Біологія».

Офіційний рецензент,
доктор медичних наук, професор
декан медичного факультету,
професор кафедри інфекційних хвороб
та клінічної імунології медичного факультету
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна,

Тетяна ЛЯДОВА

Підпис Тетяни Лядової засвідчую
Начальник відділу кадрів
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна

Олена ГРОМИКО

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 21:49:37 20.12.2023

Назва файлу з підписом: Рецензія_Лядова Т.І._Біловецька С.Г.docx.p7s

Розмір файлу з підписом: 50.8 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія_Лядова Т.І._Біловецька С.Г.docx

Розмір файлу без підпису: 32.7 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Лядова Тетяна Іванівна

П.І.Б.: Лядова Тетяна Іванівна

Країна: Україна

РНОКПП: 2803217567

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 21:49:35 20.12.2023

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF970400000052D315000AEDC301

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAAdES)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
доценту Володимиру БЕРЕСТУ
майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022

ВІДГУК

офіційного опонента, професора, професора кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету, доктора медичних наук Просоленка Костянтина Олександровича на дисертаційну роботу Біловецької Світлани Геннадіївни «Дослідження ролі вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки при інтоксикації організму сірчаною кислотою міддю», яка подана до разової вченої ради ID 3482 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти України на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

1. Актуальність обраної теми

Робота Біловецької С.Г. присвячена актуальній темі сучасної біології – дослідженню можливої ролі вітаміну А у запобіганні розвитку фіброзу печінки (ФП) на ранніх етапах формування Си-індукованого фіброзу печінки. Враховуючи велику розповсюдженість хвороб печінки у людській популяції, велике значення має дослідження механізмів ФП та засобів, які можуть запобігати його розвитку та прогресуванню. Вирішення проблеми оборотності є актуальним завданням біології, яке має важливий медичний аспект.

Є нагальна потреба у продовженні розробки нових методів лікування ФП, тому що розповсюдженість цирозу печінки, як останнього етапу фіброзування, постійно зростає. Проблема неінвазивної діагностики ФП також потребує вдосконалення, пошуку нових діагностичних методів, які здатні точно та коректно оцінювати цей процес. Також, потрібно більше інформації з приводу

ефективності вітаміну А щодо впливу на патологічні зміни у печінці, враховуючи особливості його метаболізму.

Вищезазначене обґрунтовує актуальність обраного автором напрямку наукових досліджень, їх велике теоретичне та практичне значення.

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

В дисертаційній роботі відсутня інформація стосовно зв'язку з науковими темами.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Усі наукові положення та висновки, які були сформульовані аспірантом, є достовірними та обґрунтованими. Це підтверджується достатньою кількістю спостережень. Експерименти проводили на статевозрілих 3-х місячних самцях щурів лінії Вістар (Wistar). Всі процедури з тваринами виконувалися з дотриманням біоетичних правил і з урахуванням циркадних ритмів формування біологічних відповідей. У кожній групі було по 5 тварин та незалежних повторених тричі досліджень. Всього було 6 експериментальних груп: 1 – інтактні тварини(контроль), 2 – тварини, що отримували одну серію введень сірчаноокислої мідді, 3– тварини, що отримували дві серії введень сірчаноокислої мідді та в проміжках міжними, впродовж 24 годин після першої серії вводили per os фізіологічний розчин, 4– тварини, що отримували дві серії введень сірчаноокислої мідді та в проміжках міжними, впродовж 24 годин після першої серії вводили per os розчин вітаміну А (300МО/100 г маси тіла), 5 – тварини, що отримували дві серії введень сірчаноокислої мідді та в проміжках між ними, впродовж 24 годин після першої серії вводили per os розчин хлорогенової кислоти (0,02г/100 г маси тіла), 6 – тварини, що отримували дві серії введень сірчаноокислої мідді та в проміжках між ними, впродовж 24 годин після першої серії вводили per os розчин мікс-фактору (0,05мл/100 г маси тіла).

Через 24 години після останнього ведення тварини виводилися з експерименту шляхом декапітації. Отриманий біологічний матеріал підлягав дослідженням печінки та її гомогенату, а також сироватки крові на основі методів: анатомічного та гістологічного та цитологічного дослідження, біохімічного аналізу, вимірювання спектрів електропровідності. Дослідження було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Харківському національному університету імені В.Н. Каразіна.

Отримані дані були проаналізовані статистично за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні при ненормальному розподілі при невеликій кількості тварин в експериментальній групі та критерій Краскела - Уолліса (H-критерій). Використовувалося програмне забезпечення Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Сформовані в кінці роботи висновки розкривають та узагальнюють отримані дисертантом результати. Висновки є обґрунтованими, закономірно відображають зміст роботи. Отже, усі результати, наукові положення, висновки та рекомендації, зазначені у дисертаційній роботі, слід вважати обґрунтованими та достовірними.

4. Наукова новизна отриманих результатів.

Дисертантом вперше показано, що триразове введення тваринам із Су-індукованим ФП на ранніх етапах формування цієї патології вітаміну А в дозі 300МО/100 г маси тіла забезпечувало усунення розвитку ФП, навіть на тлі дії фактору індукції фіброзу, що триває. Показано, що за такої схеми введення тваринам вітаміну А його вміст у печінці відповідає його кількості у нормальній печінці. Вперше показано, що в печінці функціонує система гомеостазу вітаміну А.

Вперше було виявлено, що рівень спайкової хвороби та вмісту сухої сполучної тканини в печінці залежать від рівню ФП.

Встановлено, що як на початкових стадіях фіброзу має місце збільшення товщини капсули Гліссона та імунокомпетентних клітин в ній, так і при дії вітаміну А, проте запальні процеси проходять менш інтенсивно.

Аспірантом було розширено та доповнено дані стосовно лабораторних змін у експериментальній моделі з урахуванням впливу вітаміну А. Проведене автором дослідження дозволило розширити та поглибити розуміння впливу вітаміну А на вміст двоядерних гепатоцитів у печінці.

Виявлено, що активність АЛТ, АСТ, ЛФ зменшувалося при збільшенні фіброзу, та збільшується при введенні вітаміну А, а активність ГГТ має протилежний характер відповіді.

Показано, що електропровідність відображає фібротичні зміни в печінці вже на ранніх стадіях розвитку фіброзу на рівні структурної організації тканини.

5. Практичне значення отриманих результатів.

Результати роботи використовуються у навчальному процесі кафедри молекулярної біології та біотехнології.

6. Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Структура дисертаційної роботи Біловецької С.Г. відповідає діючим вимогам. Манускрипт дисертації складається з наступних розділів: анотація українською та англійською мовами, вступ, розділ 1 (огляд літератури), розділ 2 (матеріали та методи дослідження), розділ 3 (результати власних досліджень аспіранта), розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновки, використані джерела, додатки.

Назва дисертаційної роботи відповідає її суті.

Перший розділ (огляд літератури) включає 4 підрозділи, в яких у логічному порядку наведені найбільш актуальні нові літературні дані відносно ролі ретиноїдів в структурно-функціональній активності печінки та патогенетичних механізмів фіброзу печінки. Дисертанткою представлено

огляд сучасних даних про поширеність захворювань та ускладнень, викликаних дефіцитом або надлишком вітаміну А в організмі, а також важливе значення вітаміну А в організмі із самого зародження. Аспіранткою висвітлено механізм перетворення та накопичення вітаміну А в організмі та сучасні методи їх досліджень. Аспіранткою було детально викладено сучасні погляди на патогенетичні механізми ФП, детально описаний процес формування фіброзу в печінці та представлені основні моделі формування ФП. Окремо аспірантка приділила увагу спайковій хворобі, надала класифікацію та патогенез. В кінці розділу дисертантка обґрунтовує вибір напрямку дослідження та окреслює його обмеження, показує знайдену суперечливість літературних даних щодо впливу вітаміну А на живий організм, яка потребують пояснення, що і стало передумовою виконання даного дослідження та зумовило його мету.

Другий розділ (матеріали та методи дослідження) включає шість підрозділів, в яких наводиться загальна характеристика клінічного матеріалу, дизайн, програма досліджень та всі лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження, які були використані аспірантом у своєму дослідженні. Варто зазначити, що дизайн дослідження є зрозумілим та правильно побудованим, дисертантом ретельно писані всі дії та втручання, які виконувались у рамках дослідження. Слід виділити, що було застосовано багатоетапне дослідження, чіткий опис етапів та їх обґрунтування. Додатково, в розділі наведені рисунки, що ілюструють базові характеристики груп дослідження та різницю між ними.

Лабораторні, інструментальні та морфологічні методи дослідження описані зрозуміло, із зазначенням місця, способу виконання, розрахункових формул з посиланнями на відповідні джерела.

Статистичні методи дослідження були обрані правильно для оцінки достовірності результатів роботи. Всі методи є сучасними та адекватними до поставленої мети та задач дослідження.

Третій розділ дисертації включає три підрозділи, в яких наводяться результати дисертаційного дослідження аспірантки, а саме: оцінка динаміки маси тіла, кількість двоядерних гепатоцитів, вимірювання відносної маси печінки, оцінка формування міжтканинних сполучнотканинних утворень, морфологічна оцінка тканин печінки, вимірювання біохімічних показників, а також оцінка електропровідності печінки.

Дисертанткою було виявлено, що маса тіла тварин з індукованим ФП була на 15-20% меншою порівняно з контрольною групою тварин.

За результатами дослідження у щурів з одним циклом інтоксикації у 60% тварин спостерігалось розростання сполучної тканини, оцінено в 1-3 бали, а у 40% цієї групи зрощення лопастей оцінювалися в 4-5 бали. Дисертантка виявила, що у групи тварин із ФП, яким вводили вітамін А, було лише 6% загиблих тварин, що в 6,8 разів менше, ніж у групи тварин з індукованим фіброзом без введень вітаміну. При цьому, у 91% тварин, які вижили, спостерігали інтенсивне збільшення сполучної тканини. Вміст сухої частки сполучної тканини у тварин з ФП достовірно збільшився порівняно з інтактними тваринами з 1,37% до 2,19%. При цьому, у 75% тварин мало місце збільшення сполучнотканинних утворень, а у 25% вони не виявлялися та/або, ймовірно, зазнавали руйнування навіть після другого циклу інтоксикації сірчаною кислотою міддю.

Кількість двоядерних гепатоцитів була достовірно вищою у тварин, що отримували розчин вітаміну А, ніж у інтактних тварин та тварин з Су-індукованим ФП.

Також в дисертаційній роботі показано результати біохімічних досліджень, серед яких було визначення показників ГГТ, АЛТ, АСТ, ЛФ. Встановлено, що активність АЛТ, АСТ, ЛФ зменшувалось при збільшенні ФП, та збільшується при введенні вітаміну А, а активність ГГТ має протилежний характер відповіді.

В якості інтегрального біофізичного показника була використана електропровідність тканини печінки, гомогенату печінки, а також сироватки

крові щурів, виміряна методом імпедансної спектроскопії. Показано кореляції цих показників зі станом розвитку ФП та запропоновано їх можливий механізм на молекулярному рівні.

Всі відмінності, які вказані як статистично достовірні.

Розділ «Висновки» містить 4 структурованих висновки, які відповідають задачам дослідження.

Дисертанткою було використано 258 літературних джерел, абсолютна більшість яких є закордонними, сучасними, менше ніж 5-річної давності та актуалізують тему дисертаційного дослідження. У роботі наведено 32 рисунки та 1 таблиця.

7. Повнота викладу наукових досліджень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Отримані в ході дисертаційного дослідження матеріали повністю представлені та описані в надрукованих аспірантом наукових працях. В цілому за темою дисертації опубліковано 4 праці, з яких 1 у фаховому науковому виданні, що рекомендовано МОЗ України, 1 у фаховому журналі іншої держави (Індія), що індексується у наукометричній базі даних Scopus та віднесене до третього квартилю (Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports. Додатково опубліковано 2 тези у збірках матеріалів науково-практичних конференцій.

Результати дисертаційної роботи було апробовано на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: 1 Correspondence International Scientific and Practical Conference Open Science Nowadays: Main Mission, Trends And Instruments, Path And Its Development Held On September 15th, 2023 By NGO European Scientific Platform (Vinnytsia, Ukraine) LLC; 2) VI International Scientific and Theoretical Conference, September 8, 2023. Chicago, USA: European Scientific Platform.

8. Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи.

1. Для кращого сприйняття матеріалу частину даних бажано було б представляти у вигляді таблиць.

2. В розділі «Матеріали і методи» при розподілі на групи не вказана кількість спостережень, хоча вона міститься у вступі, на стор. 20.

3. Перший розділ містить завеликий екскурс у нормальну анатомію та ембріогенез печінки.

4. У розділі 1.4 є блок інформації про спайкову хворобу. Це не відноситься до ФП. Бажано було б виділити цей блок інформації у окремий підрозділ.

5. Кількість завдань не відповідає кількості висновків. У висновках чітко не прописано відповідь на деякі завдання, що були встановлено, таких як 1.1, 3.3, 3.5 та частково 2. Хоча ці відповіді містяться у висновках Розділу 3.

У рамках наукової дискусії хотілось би почути від дисертанта відповіді на наступні питання:

1) Як Ви можете пояснити те, що, за Вашими даними, активність АЛТ, АСТ, ЛФ зменшувалося при збільшенні фіброзу печінки, та збільшується при введенні вітаміну А, а активність ГГТ має протилежний характер відповіді?

2) Чи можливе виникнення фіброзу у інших внутрішніх органах досліджених тварин, окрім печінки, при введенні сірчанокислої міді?

3) Чи може змінюватись електропровідність печінки при її запаленні без фіброзу?

Зауваження до дисертаційної роботи не зменшують її теоретичного та практичного значення.

9. Під час розгляду манускрипту дисертації порушень академічної доброчесності не виявлено. Це підтверджується перевіркою тексту дисертаційної роботи антиплагіатної інтернет-системи StrikePlagiarism. Представлена аспірантом кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису є оригінальним текстом, підготовленим самостійно Біловецькою С.Г.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Біловецької С.Г. «Дослідження ролі вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки при інтоксикації організму сірчаноокислою міддю», що виконана в Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна під керівництвом д.б.н., професора Божкова А.І. та подана на здобуття ступеня доктора філософії, є самостійною завершеною науково-дослідною роботою. У своїй дисертації Біловецькою С.Г. представлено нове вирішення актуального питання біології. Досліджена роль вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки при інтоксикації організму сірчаноокислою міддю. Встановлено взаємозв'язок між структурно-функціональними особливостями печінки, біохімічними показниками та електропровідністю, як біофізичної характеристики біологічних тканин і середовищ на прикладі Cu-індукованого фіброзу, активності печінкових ферментів та утворення сполучнотканинних утворень в залежності від впливу гепатотропними речовинами та наявності фіброзу печінки і кількісним складом двоядерних гепатоцитів.

Дисертаційна робота Біловецької С.Г. «Дослідження ролі вітаміну А на структурно-функціональну організацію печінки при інтоксикації організму сірчаноокислою міддю» відповідає вимогам п.6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р. та актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р (редакція від 12.07.2019 р.)

Враховуючи актуальність теми дисертації, високий методичний рівень виконання, вирішення всіх задач та досягнення поставленої мети дослідження, наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів роботи, закінчення дисертантом освітньої програми та набуття необхідного рівня наукової кваліфікації, Біловецька Світлана Геннадіївна заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Офіційний опонент,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри
внутрішньої медицини №1
Харківського національного
медичного університету

Костянтин ПРОСОЛЕНКО

Підпис Костянтина Просоленка засвідчую

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 18:54:02 21.12.2023

Назва файлу з підписом: Відгук_Просоленко К.О._Біловецька С.Г 21.12.docx.asice
Розмір файлу з підписом: 33.3 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук_Просоленко К.О._Біловецька С.Г 21.12.docx
Розмір файлу без підпису: 30.1 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ПРОСОЛЕНКО КОСТЯНТИН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

П.І.Б.: ПРОСОЛЕНКО КОСТЯНТИН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

Країна: Україна

РНОКПП: 2888308478

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 18:54:01
21.12.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000C999C300494AD103

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований