

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації
Акжигітова Рустама Анвяровича
«Вплив мідьзв'язуючих білків на формування індукованої резистентності до іонів міді»

яка подається на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 09 – Біологія
за спеціальністю 091 – Біологія

1. Оцінка роботи здобувача у процесі підготовки дисертації і виконання індивідуального плану навчальної та наукової роботи

Аспірант Акжигітов Рустам Анвярович виконав у повному обсязі Індивідуальний план Освітньо-наукової програми підготовки доктора філософії. Освітня програма в обсязі 40 кредитів ECTS виконана у повному об'ємі. Він успішно склав п'ять заліків та два іспити з наступних дисциплін:

Заліки:

- 1) «Філософські засади та методологія наукових досліджень» – 93 балів;
- 2) «Сучасна методологія біологічних досліджень» – 93 бали;
- 3) «Підготовка наукових публікацій та презентація результатів досліджень» – 95 балів;
- 4) «Багатовимірна статистика» – 76 балів;
- 5) «Викладацька практика»

Іспит:

- 1) «Іноземна мова для аспірантів (англійська мова)» – 91 бал.
- 2) «Сучасні аспекти біо- і нанотехнології» – 95 балів

Всі заплановані види робіт було виконано своєчасно. Здобувач плідно співпрацював з науковим керівником протягом усього терміну навчання в аспірантурі.

2. Обґрунтування вибору теми дослідження

Іони міді виконують важливі функції у живих організмах: вони беруть участь у формуванні та стабілізації білків колагену та еластину, регулюють активність ферменти, беруть участь в обміні інших іонів, у синтезі нейромедіаторів, транспорті кисню, перенесенні електронів під час фотосинтезу. Їхні унікальні електронні конфігурації та окислювально-відновні властивості дозволяють їм виконувати різноманітні біологічні ролі. Ця варіабельність функцій сприяє адаптації організмів до стресових умов середовища. Однак при цьому, порушення обміну цього елемента може призвести до тяжких наслідків, таких як неврологічні захворювання, анемія, затримки розвитку та інші патології, включаючи спадкові захворювання. При накопиченні іонів міді в організмі, страждають системи органів, у тому числі удар бере на себе видільна система, що може призвести до розвитку фіброзу печінка.

Таким чином, тема дослідження актуальна через вікові особливості реакції печінки та інших систем організму, які зумовлені підвищеними ризиками патологічних процесів у механізмах адаптивних реакцій та адаптивної відповіді на дію токсикогенних факторів, тобто дія іонів міді та

інших сполук, такими як етанол, що може показувати різний адаптивний потенціал молодих та старих тварин.

Розроблена в НДІ Біології ХНУ ім. В. Н. Каразіна Cu-індукована модель фіброзу печінки відображає важливість формування резистентності до іонів міді та підвищення адаптивного потенціалу: було показано, що дія 1/3 від летальної дози сірчаноокислої міді кожні 48 годин призводить до підвищення групового виживання до подальшого введення летальної дози. Таким чином на основі Cu-індукованої моделі можна дослідити різну реакцію на негативні впливи навколишнього середовища. Механізми цих реакцій, зокрема роль металотіонеїнів як одного з типу мідьзв'язуючих білків, ще не повністю зрозумілі. Вивчення адаптивного потенціалу на основі білкових систем є важливим для розуміння вікових особливостей і пов'язаних з ними патологій.

Дослідження спрямоване на розуміння вік-залежних особливостей адаптивного потенціалу при дії токсичного фактора середовища на модельний об'єкт, що супроводжується з розвитком патологій печінки, як наслідку цієї токсичної дії і, крім того, на розробку можливих підходів підвищення стійкості організму до цих токсичних агентів, що може бути досягнуто за допомогою біологічно активних сполук різної природи, таких як компоненти грибів *Pleurotus ostreatus* і *Saccharomyces cerevisiae* і вітаміну А, які, як було показано в попередніх роботах НДІ Біології ХНУ ім. В. Н. Каразін, можуть підвищувати функціональну активність печінки при патологіях у тому числі і фіброзу.

Метою дисертації є дослідження формування адаптивного потенціалу тварин різного віку на прикладі дії 5-водної сірчаноокислої міді та етанолу, роль у цих процесах мідьзв'язуючих білків, а також можливості підвищення адаптивного потенціалу з використанням біологічно активних сполук.

Для досягнення поставленої мети сформульовано наступні ключові завдання:

1. Дослідити вік залежний характер розподілу іонів міді у компартментах клітин печінки після різних схем її введення в організм.
2. Дослідити можливу роль низькомолекулярних білків цитозоля у процесах зв'язування іонів міді у молодих та старих тварин.
3. Дослідити деякі характеристики редокс системи у тварин на фоні дії іонів міді.
4. Дослідити вік залежні особливості формування адаптивної відповіді на хронічну дію етанолу.
5. Дослідити можливий вплив низькомолекулярних компонентів грибів (*Pleurotus ostreatus* і *Saccharomyces cerevisiae*) на модифікацію адаптивної відповіді у тварин різного віку.
6. Дослідити можливий вплив вітаміну А на модифікацію адаптивної відповіді у тварин різних вікових груп.

Об'єктом дослідження є пацюки лінії *Wistar* різного віку.

Предметом дослідження є адаптивний потенціал тварин різного віку.

Методи дослідження:

1. Комплекс методів роботи з лабораторними тваринами.
2. Центрифугування.
3. Атомно-абсорбційний спектрофотометричний аналіз.
4. Гель-хроматографічне розділення.
5. Мас-спектральний аналіз MALDI-TOF (матрично-активована лазерна десорбційна / іонізаційна часопротітна мас-спектрометрія).

6. Біохімічні спектрофотометричні методи дослідження.
7. Функція виживання за Каплан–Мейером.
8. Статистичні методи.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі молекулярної біології та біотехнології біологічного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна на базі НДІ Біології ХНУ. ім. В.Н. Каразіна.

4. Особистий внесок дисертанта в отриманні наукових результатів та їх новизна.

Особистий внесок. Всі дослідження проводилися на базі НДІ Біології ХНУ імені В. Н. Каразіна разом зі співробітниками лабораторії та з безпосередньої участю здобувача в усіх експериментах, результати яких увійшли в текст дисертації та опубліковані співавторські статті. Усі етапи роботи узгоджувалися та проводилися спільно з науковим керівником д.б.н., проф. Божковим А.І.

Наукова новизна одержаних результатів. На експериментальних моделях впливу різних токсичних факторів навколишнього середовища було показано, що адаптивна відповідь організму залежить від віку тварин і їх початкового функціонального стану. Молоді та старі тварини мають різні темпоральні характеристики стійкості до хронічної дії токсичних факторів середовища. Старі тварини проявляють більшу стійкість до гострої дії 5-водної сульфатної міді на початкових етапах формування адаптивної відповіді, що пояснюється високою кількістю специфічних білків, що зв'язують мідь — металотіонеїнів. Металотіонеїни з молекулярною масою приблизно 6200 Да в цитозолі клітин печінки у моделі Cu-індукованого фіброзу мають некооперативний характер зв'язування з іонами міді. Дослідження дії токсичного фактора середовища (іони міді, етанол) показало, що молоді тварини мають вищий адаптивний потенціал порівняно зі старими тваринами. Результати досліджень також підтверджують важливість початкового стану систем організму у формуванні стратегій адаптації до негативних факторів середовища.

Таким чином показано, що адаптивний потенціал організму має вік-залежний характер та як мінімум два різних способи своєї реалізації. Показано, що його можна стимулювати біологічно активними сполуками, у тому числі компонентами грибів *Pleurotus ostreatus* і *Saccharomyces cerevisiae*.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються.

На основі тексту дисертації та наукових публікацій Акжигітова Р.А. можна зробити висновок, що результати, представлені в дисертації, обґрунтовані, достовірні та відповідають меті і завданням дисертаційної роботи. Обґрунтованість і достовірність представлених результатів забезпечується використаними методами аналізом даних.

6. Наукове, теоретичне та практичне значення результатів дисертації.

Отримані наукові результати мають значуще фундаментальне значення для розуміння вікових механізмів адаптації та формування хронічних патологій в організмі. Розглядання

можливих механізмів дії біологічно активних компонентів із грибів *Pleurotus ostreatus* і *Saccharomyces cerevisiae* на організм молодих і старих тварин, одержаних в Науково-дослідному інституті біології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, значно розширює можливості їх застосування, зокрема в геріатрії та інших медичних дисциплінах.

Вивчення ролі вітаміну А в механізмах адаптивної відповіді у тварин є практично важливим для подальшого дослідження механізмів і розробки лікування цирозу печінки.

Отримані результати дослідження також активно використовуються під час викладання курсів, таких як "Загальна біотехнологія", "Молекулярна біологія", "Основи біоінженерії" на кафедрі молекулярної біології та біотехнології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, а також під час написання бакалаврських дипломних робіт студентами.

Додатково, отримані дані сприяють розвитку співпраці між науковими установами і приватними компаніями для подальших наукових досліджень та розробок в області біотехнологій і медицини.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в роботах, опублікованих автором.

За результатами дисертаційної роботи було опубліковано 8 наукових праць, з яких 7 статей у виданнях, що індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

У виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз даних (Scopus):

1) Bozhkov, A. I., Sidorov, V. I., Alboqai, O. K., Akzhyhitov, R. A., Kurguzova, N. I., Malyshev, A. B., Albegai, M. A., Gromovoi, T. Y. (2021). The role of metallothioneins in the formation of hierarchical mechanisms of resistance to toxic compounds in young and old animals on the example of copper sulfate. *Translational Medicine of Aging*, 5, 62-74. <https://doi.org/10.1016/j.tma.2021.11.001> (Scopus, Q3)

2) Bozhkov, A. I., Bozhkov, A. A., Ponomarenko, I. E., Kurguzova, N. I., Akzhyhitov, R. A., Goltvyanskii, A. V., Klimova, E.M., Shapovalov, S. O. (2021). Elimination of the toxic effect of copper sulfate is accompanied by the normalization of liver function in fibrosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 12(4), 655-663. <https://doi.org/10.15421/022190> (Scopus, Web of Science)

3) Bozhkov, A., Ionov, I., Kurhuzova, N., Novikova, A., Katerynych, O., & Akzhyhitov, R. A. (2022). Vitamin A intake forms resistance to hypervitaminosis A and affects the functional activity of the liver. *Clinical Nutrition Open Science*, 41, 82-97. <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2021.12.003> (Scopus, Q3)

4) Bozhkov, A. I., Novikova, A. V., Klimova, E. M., Ionov, I. A., Akzhyhitov, R. A., Kurhuzova, N. I., Bilovetska, S. G., Moskalov, V. B., Haiovyi, S. S. (2023). Vitamin A reduces the mortality of animals with induced liver fibrosis by providing a multi-level body defense system. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 13(1), 48-63. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.09.006> (Scopus, Q2)

5) Bozhkov, A. I., Akzhyhitov, R. A., Bilovetska, S. G., Ivanov, E. G., Dobrianska, N. I., & Bondar, A. Y. (2024). The effect of retinol acetate on liver fibrosis depends on the temporal features of the development of pathology. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 14(3), 101338. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.101338> (Scopus, Q2)

6) Bozhkov, A. A., Ganin, V. Y., Akzhyhitov, R. A., Ivanov, E. G., Bilovetska, S. G., Dobrianska, N. I., Novikova A.V., Bozhkov, A. I. (2024). Chlorogenic acid from sunflower meal regulates the number

of immunocompetent cells in animals with toxic liver fibrosis. *Clinical Nutrition Open Science*, 53, 78-94. <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2023.12.007> (Scopus, Q3)

7) Bozhkov, A. I., Dobrianska, N. I., **Akzhyhitov, R. A.**, Novikova, A. V., Haiovy, S. S., Pankratova, A. O., Ivanova, O. O., Onipko, I. R., Komburlei, Y. O. (2024). Young and old animals “use” different strategies for adapting to the chronic effects of ethanol. *Translational Medicine of Aging*, 8, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.tma.2024.01.001> (Scopus, Q3)

8. Апробація матеріалів дисертації

Основні результати досліджень були представлені, обговорені і опубліковані доповідях вітчизняних та міжнародних наукових конференцій:

1) **Akzhyhitov R. A.** «Metallothionein: brief overview»: *X Всеукраїнській науковій конференції з міжнародною участю: «Academic and scientific challenges of diverse fields of knowledge in the 21st century. CLIL in action»*. P. 228–235

2) Ivanov, E., **Akzhyhitov, R.**, & Bozhkov, A. (2024). COMPONENTS FROM VARIOUS BIOLOGICAL SOURCES REDUCES THE TOXIC EFFECTS OF COPPER SULPHATE IN OLD ANIMALS. Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ», (April 26, 2024; Bologna, Italy), 191-199. <https://doi.org/10.36074/logos-26.04.2024.039>

9. Дотримання академічної доброчесності

На підставі вивчення тексту дисертації здобувача, наукових праць здобувача та Протоколу контролю оригінальності (перевірку наявності текстових запозичень виконано в антиплагіатній інтернет системі StrikePlagiarism.com) встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить плагіату, дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

10. Оцінка мови та стилю дисертації

Матеріал дисертації викладено в логічній послідовності та доступний для сприйняття. Дисертація написана науковим стилем мовлення, структура дисертації відповідає алгоритму здійсненого автором дослідження. Зміст, структура, оформлення дисертації та кількість публікацій відповідають вимогам відповідно постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341), Наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки України від 31.05.2019 року № 759).

11. Відповідність змісту дисертації спеціальності з відповідної галузі знань, з якої він подається до захисту

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною і практичною значимістю дисертаційна робота Акжигітова Р.А. «Вплив мідьзв'язуючих білків на формування індукованої резистентності до іонів міді» відповідає спеціальності 091 – Біологія. Здобувачем повністю виконана освітня та наукова складові індивідуального плану освітньо-наукової програми навчання третього рівня вищої освіти на здобуття ступеня доктора філософії.

12. Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертації

Розглянувши матеріали науково-дослідної роботи Акжигітова Р.А. «Вплив мідьзв'язуючих білків на формування індукованої резистентності до іонів міді», комітет з питань біоетики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (створений відповідно до наказу ректора ХНУ імені В.Н. Каразіна № 1601 – 1/042 від 12.03.2004 р.) ухвалив, що дисертаційна робота Акжигітова Рустама Анвяровича на тему: «Вплив мідьзв'язуючих білків на формування індукованої резистентності до іонів міді» виконана без порушень міжнародно визнаних біоетичних норм досліджень за участю людини та законодавства України, а використання модельних тварин виправдане.

Головуючий розширеного засідання
кафедри молекулярної біології та
біотехнології Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна, доктор
фізико-математичних наук, доцент



Володимир БЕРЕЗ