

## **Відгук офіційного опонента**

на дисертаційну роботу **Лихацького Петра Григоровича**  
**«Вікові особливості метаболізму у щурів за дії натрію нітриту та**  
**тютюнового диму, шляхи корекції виявлених порушень»,**  
поданої до захисту на здобуття наукового ступеня доктора  
біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія.

### **Актуальність теми**

Дисертація присвячена вивченню порушень метаболізму у щурів різних вікових груп після їх отруєння натрію нітритом та тютюновим димом, а також за одночасного впливу цих токсикантів на організм та можливості застосування антигіпоксанта мілдронату та ентеросорбента карболайну за умов нітритно-тютюнового токсикозу. Дослідження шкідливого впливу тютюнопаління не є новими, але у даній роботі заслуговує на позитивну оцінку їх поєднання із вивченням одночасного впливу на організм інших токсичних чинників. Людина доволі часто зазнає впливу двох або декількох шкідливих речовин одночасно. Автор цілком резонно підкреслює це, стверджуючи, що «значною екологічною та медико-біологічною проблемою є комбінована дія на організм людини та тварин неорганічних нітросполук, що супроводжується випадками нітратно-нітритних інтоксикацій». Важливим є з'ясування, чи ця дія є адитивною, потенційованою (синергічною), антагоністичною чи незалежною.

Активне та пасивне куріння тютюну може викликати цілу низку патологій, в тім числі тих, які пов'язані із порушеннями прооксидантно-антиоксидантного балансу. Тому, дослідження біохімічних механізмів і процесів, які відбуваються в організмі за поєднаної дії на нього натрію нітриту і тютюнового диму у віковому аспекті, а також пошук шляхів корекції порушень, які при цьому виникають є важливими та актуальними. Таким чином, актуальність дисертаційної роботи сумнівів не викликає.

### **Зв'язок теми дисертації з державними або галузевими програмами**

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної планової наукової теми кафедр медичної біохімії та фармакології «Біохімічні механізми токсичності

наночастинок різної природи та інших антропогенних та біогенних токсикантів в біологічних системах» (шифр теми 0112U000542) та міжкафедральної планової наукової теми ДВНЗ «Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Біохімічні механізми порушень метаболізму за умов надходження до організму токсикантів різного генезу» (шифр теми 0116U003353), в яких автор досліджував активність оксидативного та нітрооксидативного стресів, зміни функціональної активності антиоксидантної системи захисту, стан мембранних структур клітин різних органів, порушення енергетичного обміну та запальних процесів, ступінь ендогенної інтоксикації за умов одночасного впливу натрію нітриту та тютюнового диму, а також вивчав ефективність використання за цих умов препаратів мілдронат та карболайн. Тема дисертації затверджена на вченій раді ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 14 від 23 лютого 2010 р.) та Проблемною комісією МОЗ та НАМН України «Біохімія» (протокол № 11 від 13 лютого 2014 р.).

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Автором дисертаційної роботи досліджено запропоновано модель поєданого ураження тварин натрію нітритом і тютюновим димом, що дає змогу вивчити особливості перебігу інтоксикації за таких умов.

Уперше комплексно досліджено перебіг вільнорадикальних процесів, зокрема, ліпопероксидації, окиснювальної модифікації протеїнів і метгемоглобіноутворення, а також функціонування NO-системи за умов одночасного ураження щурів натрію нітритом й тютюновим димом і виявлено посилення оксидативного та нітрооксидативного стресу. З'ясовано механізми впливу обох токсикантів на активності індукцибельної та ендотеліальної NO-синтаз у щурів різних вікових груп. У статевонезрілих і старечого віку щурів зміни в активності ензимів виражені більшою мірою. Пригнічення активності біоенергетичних процесів (зниження сукцинатдегідрогеназної та цитохром-оксидазної активності) за умов нітритно-тютюнової інтоксикації, яке найбільш виражене наприкінці

експерименту у статевонезрілих щурів, може бути підтвердженням розвитку гіпоксичного стану після ураження.

Отримано нові дані про стан захисних систем організму, зокрема антиоксидантної, після одночасного ураження тварин обома токсикантами. Уперше досліджено маркери цитолізу за умов одночасної дії на організм щурів натрію нітриту й тютюнового диму. Вивчено показники запальних процесів у організмі тварин під впливом двох токсичних чинників шляхом дослідження вмісту про- і протизапальних цитокінів, а також маркера запалення – С-реактивного протеїну.

Уперше для корекції порушень за дії на організм натрію нітриту на тлі тютюнової інтоксикації з метою активації системи антиоксидантного захисту організму, нормалізації процесів вільнорадикального окиснення й енергетичного обміну, сповільнення процесів цитолізу та запалення, дисертант застосовував препарат мілдронат, який за цих умов продемонстрував ефективність і виявив антиоксидантну та антигіпоксантичну активність.

Новизна дослідження підтверджена патентом України на корисну модель (№ 125659 від 25.05.2018 р.). Загалом, проведена оцінка найважливіших положень дисертаційної роботи, дозволяє констатувати про достатній рівень елементів наукової новизни одержаних автором результатів.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Отримані результати можуть бути рекомендовані для запровадження в клініко-лабораторну практику з метою визначення ступеня ураження організму екзогенними токсикантами. Вивчено й доведено ефективність препарату метаболічної дії (з антигіпоксантичними властивостями) мілдронату для корекції змодельованого патологічного стану, що дозволяє рекомендувати його для використання в клініці гострих отруєнь токсикантами різного генезу, а також за умов коморбідної патології.

За отриманими результатами досліджень опубліковано інформаційний лист «Вікові аспекти біохімічної оцінки ступеня інтоксикації за умов нітритного отруєння» (№128-2015 від 23.12.2015 р.).

Результати дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес ряду кафедр: біологічної та медичної біохімії імені академіка Т. О. Бабенка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», медичної біохімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», біоорганічної, біологічної та клінічної ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри біохімії Національного фармацевтичного університету, кафедри біофізики і біохімії Дніпропетровського національного університету імені О. Гончара, кафедри біологічної та біоорганічної хімії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та кафедри лабораторної діагностики Миколаївського національного університету імені В. О. Сухомлинського.

Загалом, можна стверджувати, що результати дисертаційної роботи мають суттєве практичне значення, уже застосовуються у навчальному процесі та можуть бути використані у перспективі при діагностиці та лікуванні порушень, викликаних нітритними отруєннями і тютюнопалінням.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є результатом самостійного наукового дослідження здобувача, який особисто здійснила патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури відповідно до теми дослідження. Автором самостійно виконано більшість лабораторних досліджень біохімічних показників та гістоморфологічних параметрів. Дисертант провів статистичну обробку одержаних даних та аналіз отриманих результатів, які оформлені у розділах дисертації. Разом із науковим консультантом визначено мету та завдання дослідження, розроблено методичні підходи до їх реалізації. У працях, опублікованих у співавторстві, а також актах впровадження, патенті на корисну модель, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок: результати власних досліджень, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, підготовка матеріалів до друку.

Таким чином, дисертаційна робота є самостійною, завершеною науковою працею.

### **Повнота викладу та апробація основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях і наукових конференціях**

Результати дисертації висвітлені у 37 друкованих працях, з яких – 18 статей у фахових виданнях України, 3 – у закордонних виданнях, 1 – у закордонному виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus, 3 – у журналах, які входять до наукометричної бази Web of Science, 1 – інформаційний лист, 1 – патент на корисну модель, 10 тез доповідей у матеріалах конгресів та конференцій.

Основні наукові положення і висновки дисертаційного дослідження були достатньо апробовані на вітчизняних і міжнародних наукових конференціях.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Аналіз дисертаційної роботи дозволяє зробити висновок, що вона виконана на високому методичному рівні із застосуванням достатньої кількості експериментального матеріалу та адекватних фізіолого-біохімічних методів досліджень, вибір яких цілком відповідає меті та завданням, які були поставлені.

Огляд літератури викладено на 51 сторінці і він складається з трьох підрозділів. Загалом, у ньому дисертанту вдалося розкрити основну проблематику роботи, сучасний стан наукових досліджень за темою дисертації. Проте, вважаю, що у огляді літератури занадто багато уваги приділено загальновідомим поняттям про шкідливу дію нітратно-нітритних отруєнь та негативні впливи тютюнового паління, які не мають безпосереднього відношення до фізіолого-біохімічних параметрів, які досліджувалися у дисертації. Натомість, варто було зробити «глибший» аналіз саме тих наукових публікацій, які доводять і пояснюють механізми сумісної дії на живий організм досліджуваних ксенобіотиків.

Методи досліджень (обсяг – 25 стор.) детально описані дисертантом у відповідному розділі дисертації та автореферату. Варто наголосити, що дисертант описав методи досліджень зрозуміло і достатньо детально, що заслуговує високої позитивної оцінки. Ще одним вагомим позитивом дисертаційної роботи П. Г. Лихацького є її комплексність і багатоплановість досліджень, велика кількість проведених експериментів та застосованих у них методів.

Отримані результати добре описані і наглядно проілюстровані інформативними таблицями, діаграмами та рисунками, що значно полегшує їх сприйняття. Велика кількість фактичного матеріалу і його логічний та грамотний аналіз є достатньою підставою для узагальнень та висновків (дисертація підсумована десятьма висновками), які зроблені автором до окремих етапів дисертаційного дослідження та роботи загалом. Висновки логічно випливають з результатів роботи, викладені коректно та зрозуміло.

Позитивно, що дисертант не обмежився текстовими висновками, а на основі літературних даних і отриманих самостійно результатів запропонував підсумкову графічну схему нітритно-тютюнового токсикозу.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 488 сторінках комп'ютерного тексту (основна частина становить 359 сторінок) і складається з анотації вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, результатів експериментальних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, що становить 521 посилань (188 – кирилицею і 333 – латиницею) та 22 додатки. Робота ілюстрована 68 таблицями та 84 рисунками (обсяг 55 сторінок).

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення, запитання зауваження та загальний висновок**

1. У вступній частині при описі актуальності теми варто дотримуватися більш лаконічного і конкретного стилю викладу інформації з

конкретним наголошенням питань, які потребують дослідження, а що уже є відомим.

2. Огляд літератури занадто перенасичений загальною інформацією, а значно менше уваги приділено власне біохімічним механізмам патології. Варто було б акцентувати основну увагу саме на останньому. Також сприйняття огляду літератури було б кращим, якщо його підрозділи були б структуровані, розбиті на більшу кількість підрозділів 2-го і 3-го порядку.
3. Результати дисертаційної роботи представлено окремими розділами – 3,4 і 5. Це не відповідає структурі, яка анонсована дисертантом в анотації і загальноприйнятим вимогам. Слід було всі результати представити у одному розділі (3) як окремі підрозділи першого, другого, третього і т.д. порядку. До недоліків також можна віднести перенасичення даного розділу не представленням і описом самих результатів, а інформацією, яка може бути радше представлена у огляді літератури, розділі з обговорення результатів. Є низка технічних помилок, некоректних термінологічних виразів, тощо.
4. Дисертант стверджує, що «мілдронат ефективніше ніж карболайн поліпшував стан судинної системи органів, сприяв нормалізації будови респіраторного відділу легень та м'язових волокон міокарда» Така констатація вимагає пояснення з наведенням чіткої аргументації, що саме мається на увазі під «поліпшенням стану судинної системи»?
5. Кількість поданих додатків дисертаційної роботи не відповідає їх кількості, наведеній у авторефераті.
6. Запитання: аналіз дисертаційної роботи дозволяє зробити висновок, що автором основний акцент зроблено на порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при тютюнової та нітритній інтоксикації. Чому саме це визначено головним біохімічним параметром роботи?
7. Запитання: у роботі переважно мова йде про загальну дію тютюнового диму, що може дисертант сказати конкретно про дію нікотину та інших компонентів цигаркового диму?

Вказані вище зауваження і запитання носять здебільшого рекомендаційний характер і не знижують загальної позитивної оцінки дисертаційної роботи і автореферату Лихацького П. Г.

Вважаю, що дисертаційна робота **Лихацького Петра Григоровича «Вікові особливості метаболізму у щурів за дії натрію нітриту та тютюнового диму, шляхи корекції виявлених порушень»** є самостійною завершеною науковою працею і за актуальністю проблеми, методичним виконанням, отриманими результатами, зробленими висновками, практичною цінністю і науковою новизною відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою КМУ № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015 та № 567 від 27.07.2016 р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – Біохімія.

**Офіційний опонент:**

Завідувач лабораторії обміну речовин ім. С. З. Гжицького  
Інституту біології тварин НААН  
доктор біологічних наук, старший науковий співробітник

Ю. Т. Салига

Підпис д.б.н., с.н.с. Салиги Ю.Т. засвідчую  
Вчений секретар Інституту біології тварин НААН  
к. с./г.н.  
30. 11. 2018 р.



О. О. Смолянiнова

