



ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

НАКОНЕЧНОЇ ОКСАНИ АНАТОЛІВНИ,

завідувача кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного

університету МОЗ України на дисертаційну роботу

ТИХОНОВИЧ КСЕНІЇ ВОЛОДИМИРІВНИ

на тему: «Біохімічні механізми впливу нейропатії на слинні залози тварин»,

представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду Полтавського

державного медичного університету, що утворена згідно наказу № 351 від 10

жовтня 2024 року для розгляду та проведення разового захисту дисертації на

здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 09 «Біологія», за

спеціальністю 091 – «Біологія»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

На теперішній час за умов поширеності різних захворювань: запального, токсичного характеру (хіміотерапії хворих на онкологічні захворювання, зловживання алкоголем), судинного генезу, метаболічних порушень, пов'язаних з гіпотиреозом, цукровим діабетом, дефіцитом ціанокобаламіну, уремією, гострою порфірією, росте кількість ускладнень у вигляді периферичних, демієлінізуючих нейропатій, радикулопатії тощо. Відомо, що нейропатія – це ураження тіла нервової клітини, що може проявлятися у пацієнтів руховим або чутливим дефектом. Ці патологічні стани мають клінічні прояви, специфічні ознаки що значно ускладнюють якість життя молодого працездатного населення. За умов периферичної нейропатії (ПНП) відбувається ураження компонентів периферичної нервової системи, при якому пошкоджуються тіла нейронів, корінці спинномозкових нервів, нервові стовбури тощо.

Однією з найбільш поширених у світі ПНП є діабетична, фактором ризику якої є метаболічний синдром: гіперглікемія, надлишкова вага, дисліпідемія. На даному етапі визначено, що ПНП супроводжуються структурно-метаболічними



змiнами у слинних залозах. Тому є вельми актуальним вирiшення наукового завдання шляхом вивчення бiохiмiчних механiзмiв вивчення впливу рiзних експериментальних моделей (дiабетичної, хiмiотоксичної, алкогольної) на розвиток структурно-метаболiчних порушень в слинних залозах тварин та засоби їх корекцiї.

2. Оцiнка наукового рiвня дисертацiї i наукових публiкацiй здобувача.

Дисертацiйна робота виконана на базi кафедри бiологiчної та бiоорганiчної хiмiї Полтавського державного медичного унiверситету та кафедри бiохiмiї ННЦ «Институт бiологiї та медицини» Киiвського нацiонального унiверситету iменi Тараса Шевченка у межах науково-дослiдної теми «Особливостi розвитку патологiчних змiн в органах системи травлення за рiзних умов та розробка методiв їх корекцiї» (№ дер реєстрацiї 0120U100502, 2019-2023 рр.). Дисертацiйна робота виконана на високому науково-методичному рiвнi: здобувачем узагальнено джерела сучасної наукової лiтератури з проблем механiзмiв розвитку нейропатiй рiзного генезу на органiзм та сучаснi принципи патогенетичної терапiї, визначена мета, об'єкт та предмет дослiдження. У дисертацiйній роботi застосованi бiохiмiчнi, фiзiологiчнi, фармакологiчнi, бiофiзичнi, математично - статистичнi методи, що дозволяють вирiшити поставленi завдання.

Дисертацiя Тихонович К.В. ґрунтується на експериментальних дослiдженнях, у роботi використано 113 бiлих нелiнійних статевозрiлих щура обох статей вагою 180-220 г. Вiдповiдно до поставленої мети та завдань здобувачка сформувала експериментальнi групи, здiйснила пiдбiр сучасних iнформативних методiв дослiдження. Усi експерименти було проведено з дотриманням правил бiоетики, про що свiдчить висновок комiсiї з питань бiомедичної етики ПДМУ (протокол № 181 вiд 26.03.2020, № 225 вiд 21.03.2024).

Усi результати проведених дослiджень статистично опрацьованi i результати цього аналізу наведенi в тексті у виглядi графiкiв та таблиць. Змiст, структура, оформлення роботи вiдповiдають Вимогам до оформлення дисертацiї, затвердженими наказом МОН України №40 вiд 12.01.2017 р. (iз змiнами i доповненнями, внесеними Постановами Кабiнету Міністрiв України вiд 21 березня 2022 року № 341, вiд 19 травня 2023 року №502 та вiд 3 травня 2024 року №507), якi



висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії. Наукові положення та висновки обґрунтовані, достовірні, впливають із поставлених завдань і отриманих результатів досліджень. Усі наукові публікації здобувача – статті в наукових журналах, 3 технології, публікації в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, є оригінальними і повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Наукові результати дослідження, що отримані здобувачем, основні положення та висновки дисертації відзначаються науковою новизною.

Автором вперше встановлено, що за умов введення паклітакселу, стрептозоцину та тривалої алкоголізації щурів пригнічується амілолітична активність підщелепних та під'язикових слинних залоз. Баланс компонентів про- та антиоксидантної системи великих слинних залоз тварин за умов розвитку паклітаксел-індукованої нейропатії має декомпенсаторний характер, про що свідчить зростання вмісту ТБК-активних продуктів на тлі вірогідного зменшення активності каталази. За умов діабетичної нейропатії баланс компонентів про- та антиоксидантної системи великих слинних залоз тварин має компенсаторний характер, про що свідчить відсутність статистично значущих змін вмісту ОМБ на тлі вірогідного зростання активності каталази.

Максимальний розвиток карбонільно-оксидативного стресу у підщелепних та під'язикових слинних залозах тварин автор визначив за умов алкогольної нейропатії у порівнянні із стрептозоцин- та паклітаксел-індукованою нейропатіями. Введення стрептозоцину та паклітакселу у великих слинних залозах тварин викликало зміни протеїназно-інгібіторного потенціалу за компенсаторним типом (антитриптична активність зростала на тлі статистично недостовірних змін загальної протеолітичної активності).

Визначено, що стрептозоцин-індукована діабетична нейропатія призводила до морфологічних змін паренхіматозних компонентів у часточках піднижньощелепних



слинних залоз щурів, що проявлялось дистрофічними і деструктивними змінами епітеліоцитів кінцевих відділів й проток та перфузії крові у судинах гемомікроциркуляторного русла.

Автором зазначено, що комплекс кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ запобігає порушенню нервової провідності за умов введення паклітакселу, стрептозоцину та етанолу, про що свідчить вірогідне зменшення порогу больової чутливості на 28,75% 109,2%, 54,7% відповідно.

Автором оцінено, що введення комплексу кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ за умов стрептозоцин-, паклітаксел-індукованої нейропатії запобігає розвитку оксидативного стресу у сироватці крові, про що свідчить вірогідне зменшення вмісту первинних, вторинних та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів на тлі нормалізації антиоксидантного захисту.

Доказано, що метаболічна корекція експериментальної паклітаксел-, стрептозоцин- та етанол-індукованої нейропатії шляхом використання комплексу нейротропних вітамінів тіаміндифосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну і АТФ протягом 9 днів відновлювала білоксинтетичну функцію великих слинних залоз щурів, пригнічувала оксидативний стрес та нормалізувала протеїназно-інгібіторний баланс. Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження повністю висвітлені у 21 наукових публікаціях, з яких 8 статей (4 статті у фахових виданнях МОН України, 4 статті в журналах, що входять до наукометричної бази Scopus, Web of Science,) 10 публікацій у матеріалах з'їздів та конференцій, 3 технології.

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Тихонович К.В. після детально проведеного патентно-інформаційного пошуку, глибокого аналізу сучасного стану проблеми, висвітлені невирішених питань обґрунтувала доцільність вивчення впливу діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної нейропатії на розвиток патологічних змін у великих слинних залозах щурів та на підставі цього довела ефективність застосування комплексу



кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ. Наукове дослідження базувалось на вивченні комплексу біохімічних параметрів у сироватці крові та гомогенаті підщелепних та під'язикових слинних залоз, що характеризують білоксинтетичну функцію, карбонільно-оксидативний стрес, протеїназно-інгібіторний потенціал; оцінці порогу больової чутливості у 113 щурів з стрептозоцин-, паклітаксел- та етанол-індукованою нейропатією.

Кількість досліджень у серіях експериментів є достатньою для обґрунтування результатів і підтвердження їх статистичної значущості, що дало автору можливість вирішити поставлені наукові завдання. Комітетом з біоетики ПДМУ (протокол № 181 від 26.03.2020, № 225 від 21.03.2024) засвідчено, що проведені дослідження відповідають міжнародним морально-етичним та правовим нормам. Висновки дисертації сформульовані на основі отриманих результатів та їх аналітичної оцінки, чітко відповідають поставленим завданням дослідження. Результати дисертації та основні положення висвітлені та обговорені у наукових публікаціях та під час фахових наукових конгресів та конференцій. У цілому наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків дисертації не викликає сумнівів.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Упродовж виконання поставленого наукового завдання здобувачка у повній мірі та на високому рівні оволоділа методологією наукової діяльності. На етапі підготовки до планування дисертаційного дослідження здобувачка виконала патентно-інформаційний пошук, розробила дизайн дослідження, сформулювала мету та завдання, визначила перелік необхідних методів дослідження та експериментальних моделей. У процесі виконання дослідження дисертант оволоділа методами роботи з лабораторними тваринами, моделювання нейропатії, індукованої стрептозоцином, паклітакселом та етанолом, широким спектром біохімічних методів дослідження, методами статистичної обробки результатів, їх інтерпретації та узагальнення, критичного обговорення із покликанням на сучасні наукові досягнення в галузі біології та медицини, навичками формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовки та оформлення публікацій у фахових



джерелах. Вищевказане дозволило здобувачці на належному науковому рівні вирішити поставлену мету та виконати усі завдання дисертаційного дослідження. Таким чином, науковий рівень, на якому було проведено дисертаційне дослідження, глибина опрацювання джерел сучасної літератури та ґрунтовність викладення матеріалу, висновків дозволяють стверджувати, що здобувачка оволоділа усіма аспектами методології наукової діяльності та здобула необхідні компетентності науковця.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Дисертаційна робота Тихонович Ксенії Владимировни є фундаментальним експериментальним дослідженням в області біології, біохімії, а її результати мають вагомое теоретичне та практичне значення й є корисними для здобувачів вищої освіти за спеціальністю 222 Медицина, 091 Біологія та біохімія, науковців та професіоналів-практиків.

Теоретичне та експериментальне обґрунтування участі комплексу тіаміндифосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну і АТФ у регулюванні метаболізму проводилося з метою пошуку, цілеспрямованої розробки та практичного використання комплексу вітамінних препаратів для корекції порушень в слинних залозах за умов наслідків діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної нейропатії. Результати фундаментальних досліджень вивчення патогенезу розвитку патологічних змін у великих слинних залозах тварин за умов введення паклітакселу, стрептозоцину, етанолу забезпечать підґрунття для впровадження комплексу вітамінів кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ як лікарських засобів у супровідній терапії ускладнень цукрового діабету, хіміотерапії онкологічних захворювань та алкогольної хвороби людини.

Одержані результати доповнюють патогенез діабетичної, токсичної та алкогольної нейропатії та їх вплив на структурно - метаболічні порушення великих слинних залоз тварин. Наукові положення кваліфікаційної роботи впроваджені у технологіях: «Технологія способу корекції токсичної нейропатії у тварин», «Технологія корекції патологічних змін у слинних залозах щурів за умов діабетичної нейропатії», «Технологія корекції пародонтального синдрому за умов



діабетичної нейропатії». Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу фундаментальних кафедр вищих навчальних закладів України, зокрема: у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського, у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, у Дніпровському державному медичному університеті, у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова, у Харківському національному медичному університеті.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання у лекційному матеріалі та під час проведення практичних занять при підготовці здобувачів вищої освіти на кафедрах біохімії, біології, медичної біології, фармакології у закладах вищої освіти, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій.

8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Структура та обсяг дисертації Тихонович К.В. відповідають чинним вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, методів досліджень, розділів з викладенням отриманих результатів, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, списку літератури, що містить 316 джерел, додатків. Матеріали дисертаційної роботи викладені на 199 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 12 таблицями, 63 рисунками та 3 концептуальними схемами.

Дисертація написана українською мовою, грамотно, з коректним застосуванням наукової та медичної термінології. Результати досліджень викладено послідовно, логічно.

Анотація викладена українською та англійською мовами ідентично, за структурою та змістом відповідає існуючим вимогам. В анотації надані основні результати наукового дослідження, підсумована їх наукова новизна та практична цінність, наведені ключові слова. Анотація включає список наукових праць



здобувача, які відображають основні результати дисертації, додатково відображають наукові результати, засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У **вступі** відображено сучасний стан наукової проблеми з акцентом на невирішені питання; наведено зв'язок з науковими темами; обґрунтовано мету та завдання дослідження; описано індивідуальний внесок автора, наукову новизну та практичне значення роботи; наведено інформацію щодо апробації результатів дисертації, публікацій, структури та обсягу дисертації.

У **розділі 1 «Огляд літератури»**, який включає 2 підрозділи «Сучасні уявлення про механізми розвитку нейропатій різного генезу та їхній вплив на організм, зокрема, слинні залози» та «Сучасні принципи патогенетичної терапії нейропатії» наведений детальний аналіз сучасної наукової літератури з проблеми, описані біохімічні механізми ушкодження органів порожнини рота за умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної нейропатії, сучасні погляди тіаміндіфосфату, ніацину, ціанокобаламіну та АТФ в регуляції метаболічних процесів.

Автором висвітлені невирішені та дискусійні аспекти проблеми, що обґрунтовують вибір дисертанткою напрямку досліджень, його конкретної мети та завдань.

У **розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»** детально описані матеріали, моделі та методи дослідження, засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам, представлено загальний дизайн дослідження. Наведено детальний опис моделей нейропатій, обґрунтовані терміни, дози введення метаболічних коректорів, описан метод оцінки порогу больової чутливості; методика отримання біологічного матеріалу; біохімічні методи дослідження показників у сироватки крові та гомогенаті великих слинних залоз, методи статистичної обробки цифрового матеріалу. Застосовані автором методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти визначеної мети.

У **розділі 3 «Особливості розвитку патологічних змін у слинних залозах та сироватці крові щурів за умов нейропатії»** Тихонович К.В. обґрунтувала, що за



умов нейропатії індукованою стрептозоцином, паклітакселом та етанолом відбувається розвиток патологічних змін у великих слинних залозах, зокрема, пригнічується амілолітична активність, відбувається дисбаланс основних компонентів про- та антиоксидантної і протеїназно-інгібіторної систем. Стрептозоцин-індукована діабетична нейропатія призводить до морфологічних змін паренхіматозних компонентів у часточках піднижньощелепних слинних залоз щурів, що проявлялось дистрофічними і деструктивними змінами епітеліоцитів кінцевих відділів і проток та перфузії крові у судинах гемомікроциркуляторного русла.

У розділі 4 «Вплив комплексу кокарбоксілази, нікотинамід, ціанокобаламіну та АТФ на патологічні зміни у слинних залозах щурів та сироватці крові за умов нейропатії» уперше отримані фактичні результати порівняльного дослідження впливу кокарбоксілази, нікотинамід, кобаламіну, АТФ на різні ланки розвитку патологічних змін у слинних залозах щурів за умов діабетичної, хіміотоксичної, алкогольної нейропатії. Автором уперше показано, що комплекс кокарбоксілази, нікотинамід, кобаламіну, АТФ здатен коригувати патологічні зміни у великих слинних залозах за умов індукованої нейропатії стрептозоцином, паклітакселом та етанолом.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» Тихонович К.В. аналізує отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про її високий фаховий рівень та набуті компетенції науково-дослідної роботи. Розділ містить концептуальні схеми патогенезу діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної нейропатії, які ілюструють їх участь у розвитку патологічних змін слинних залоз та впливу комплексу нейротропних вітамінів і АТФ, логічно підводить до висновків дисертації.

Висновки представлені 8 положеннями, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні, отримані автором, закономірності.



Список використаних джерел наукової літератури оформлений відповідно до діючих вимог, також містить публікації здобувача, в яких презентовані й апробовані результати відповідних розділів дисертаційної роботи.

Завершують рукопис додатки до дисертаційного дослідження, що містять такі компоненти, як перелік опублікованих дисертанткою наукових праць, наводиться список наукових форумів, акти впровадження, технології.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Дисертаційна робота Тихонович К.В. за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам.

У процесі розгляду оформлення та змісту дисертації виникло декілька зауважень, які не є принциповими і не впливають на загальну високу оцінку методичного рівня виконання, актуальності, теоретичного та практичного значення, наукової новизни дисертаційної роботи.

1. У визначенні об'єкту дослідження більш бажано б було написати біохімічні механізми замість механізмів.

2. В дисертаційній роботі зустрічаються орфографічні помилки.

3. Не варто створювати таблиці, якщо описується тільки один показник, а саме активність альфа-амілази (табл. 3.1, 4.1, 4.4, 4.7).

4. Необхідно по тексту усієї роботи застосовувати однакову термінологію: окисний стрес, оксидативний стрес, окислювальний стрес.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповідь на наступні питання:

1. До експериментальних досліджень Ви долучили щурів обох статей. Чи визначали Ви статеву різницю вмісту біохімічних показників в крові та гомогенатах слинних залоз?
2. Як Ви визначали толерантність до глюкози у щурів за умов введення стрептозоцину?
3. Чим обґрунтовано застосування різної кількості тварин в групах (наприклад, в 5-й групі -26 тварин, в іншій -5)?



10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У дисертаційній роботі Тихонович К.В. не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання здобувачкою представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел. При комп'ютерній експертизі програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism» електронного примірника дисертації Тихонович К.В. та наявних за її темою публікацій академічного плагіату не виявлено.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Тихонович Ксенії Володимирівни на тему: «Біохімічні механізми впливу нейропатії на слинні залози тварин», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій викладені нові науково-обґрунтовані результати, положення та висновки, що в сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу - з'ясування впливу паклітаксел-, стрептозоцин-, етанол-індукованої нейропатії на розвиток патологічних змін у великих слинних залозах тварин та обґрунтування експериментальної корекції шляхом застосування комплексу кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ. Результати дисертаційної роботи, основні положення та висновки мають важливе теоретичне та практичне значення для сучасної біології та медицини, насамперед для фахівців з біологічної хімії.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. №



5885576624887687

341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Тихонович Ксенія Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Опонент:

завідувач кафедри біологічної хімії
Харківського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Оксана НАКОНЕЧНА

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



5885576624887687



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: НАКОНЕЧНА ОКСАНА АНАТОЛІВНА 2540301042;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2540301042;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000000CD2E6C019DDCA005;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 11:54 21.11.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 11:54 21.11.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)