

## ВІДГУК

**офіційної опонентки, завідувачки кафедри гістології та ембріології  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, докторки біологічних наук,  
професорки Небесної Зої Михайлівни на дисертаційну роботу Путій  
Юлії Володимирівни на тему «Особливості клітинно-молекулярних  
перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі  
та хворобі Паркінсона», представлену  
до захисту у разову спеціалізовану вчену раду Інституту фізіології  
ім. О.О. Богомольця НАН України для розгляду та проведення захисту  
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань  
09 – Біологія, за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія**

### **Ступінь актуальності обраної теми.**

У зв'язку із зростанням тривалості життя людей актуальність хвороби Паркінсона та інших вік-залежних форм патології загострюється. За поширеністю хвороба Паркінсона посідає 2-ге місце серед нейродегенеративних захворювань нервової системи та уражує 1-2% популяції. Зі 100 осіб старше 65 років як мінімум один страждає на хворобу Паркінсона. Хвороба Паркінсона входить до ряду найбільш розповсюджених та інвалідизуючих неврологічних захворювань сучасного суспільства. В Україні серед дорослого населення зареєстровано 20503 пацієнта з цією недугою, що становить 54,1 випадків на 100 тис. населення. Значну проблему при лікуванні хвороби Паркінсона обумовлюють сукупність немоторних виявів, особливо когнітивних, які обумовлюють швидку професійну і соціальну дезадаптацію хворих. При цьому, незважаючи на розповсюдженість цього захворювання, у 10-20% випадків хвороба Паркінсона залишається нерозпізнаною, а в 25% - діагноз виставляється невиправдано. Іноді хвороба Паркінсона починається у молодому і юнацькому віці. В основі хвороби Паркінсона лежить поступове зменшення чисельності нейронів дофамінергічної чорної субстанції, що викликає дефіцит дофаміну у смугастому тілі і призводить до появи моторних і немоторних проявів захворювання. Діагностика захворювання на

початкових стадіях утруднена, є певні складнощі диференціальної діагностики з екстрапірамідною патологією, яка має в синдромологічному комплексі паркінсонічний синдром. Зазвичай хвороба Паркінсона виникає у віці 45-52 років, коли відбувається зниження рухової активності і збільшується ризик формування атеросклерозу і артеріальної гіпертензії. Тому слід відносити хворобу Паркінсона до вікозалежної патології, тобто до захворювання, в виникненні якого важливу роль відіграє віковий фактор. Це захворювання розвивається з віком і відбувається зміна мозкових судин, супутнього атеросклерозу та артеріальної гіпертензії. Захворювання вражає дофамінпродукуючі нейрони в структурі мозку. По мірі прогресування Паркінсона, ці клітини відмирають, а рівень дофаміну різко знижується, що призводить до рухової дисфункції та іншим проблемам. Однією з причин виникнення хвороби Паркінсона є мітохондрії, тому наука на сьогодні сфокусована на мітохондріях дофамінпродукуючих клітин, які перетравлюють поживні речовини і роблять багаті енергією молекули. Цікаво, що мітохондрії мають свої власні ДНК, і якщо вони пошкоджуються, це призводить до прискороного старіння і розвитку різних захворювань.

На сьогоднішній день існує ряд медикаментозних та хірургічних методів лікування хвороби Паркінсона. На жаль, повністювилікувати це захворювання неможливо. Проте, при правильному підборі препаратів та їх доз якість життя пацієнта значно краща. Тому цікавим та перспективним є застосування таких терапевтичних препаратів, зокрема препарату “Капікор” в комплексному лікуванні хвороби Паркінсона, які знизять та попередять ускладнення при її перебігу.

У зв’язку з цим, дисертаційна робота Путій Юлії Володимирівни, яка присвячена встановленню особливостей структурних та метаболічних змін довгастого мозку та стріатуму, серця, легень та формених елементів крові при моделюванні паркінсоноподібного стану та при хворобі Паркінсона актуальна, своєчасна і важлива, як з теоретичної так і практичної точки зору.

**Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувачки.**

Дисертаційна робота Путій Юлії Володимирівни виконана відповідно до плану наукових досліджень відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Механізми розвитку та компенсації гіпоксичних та оксидативних тканинних пошкоджень при нейродегенеративних і метаболічних розладах» (№ державної реєстрації 0116U004474) а дисертантка є співвиконавцем вказаної науково-дослідної роботи. Дослідження зміни експресії генів, залучених до формування експериментального паркінсонізму, виконувалися спільно з лабораторією генетики Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова АМН України у відповідності з «Угодою про сумісні наукові дослідження» між ним та Інститутом фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Використані авторкою методи дослідження дозволяють вирішити поставлені завдання, а статистичний аналіз забезпечив достовірність отриманих результатів. Усі наукові положення роботи та висновки обґрунтовані та відповідають меті та завданням дослідження.

За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 9 статей у фахових наукових виданнях України, 3 з яких у наукових виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 8 публікацій у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. В опублікованих працях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи, які свідчать про повноту викладу наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

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

У дисертаційній роботі вперше на великому дослідному матеріалі із застосуванням комплексу полярографічного, молекулярно-генетичного,

електронномікроскопічного та статистичного методів дослідження встановлено особливості структурних та метаболічних змін довгастого мозку та стріатуму, серця, легень та формених елементів крові при моделюванні паркінсоноподібного стану та при хворобі Паркінсона. З'ясовано, що за умов змодельованого паркінсонізму в тканинах мозку спостерігаються ознаки демієлінізації. Уперше визначено, що порушення функціонування мітохондрій та зміни мієлінізації взаємозалежні з активністю мітохондріальних АТФ-залежних  $K^+$  каналів. Уперше досліджено і статистично доведено експресію мРНК генів DJ1 та PINK1 в тканинах довгастого мозку, стріатуму, серця та легень при паркінсонізмі. З'ясовано ультраструктурні і морфометричні параметри формених елементів крові пацієнтів з хворобою Паркінсона. Уперше визначено, що застосування препарату “Капікор” при вказаній патології знижує ендотеліальну та мітохондріальну дисфункцію, нормалізує процеси окисного фосфорилування. Уперше досліджено позитивний ефект застосування антиоксиданту широкого спектру дії на імовірність змін рівня експресії генів які вивчалися в рамках дисертаційного дослідження.

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

Ступінь обґрунтованості дисертації підтверджується обсягом досліджуваного матеріалу, достатнім об'ємом проведених досліджень, правильним вибором методологічних підходів та інформативних методів, достовірній статистичній обробці даних. Встановлені дані дисертаційної роботи ілюстровано якісними електронограмами, таблицями та діаграмами із статистично обробленим цифровим матеріалом, що вказує на доказовість та документально підтверджує проведення досліджень, полегшує сприйняття матеріалу, підкреслює високу обґрунтованість дисертаційних положень. Висновки дисертаційної роботи є логічними, базуються на основних

положеннях дослідження та відповідають поставленим завданням. Виконані дослідження, проведений аналіз та отримані результати повноцінно відповідають темі дисертації.

**Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Дисертантка демонструє високий рівень наукового підходу до дослідження, уміння вирішувати поставлені наукові завдання. За допомогою широкого спектру методів дослідження, здобувачка вивчила особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах головного мозку, міокарду і легень при експериментальному паркінсонізмі, формених елементах крові при хворобі Паркінсона. Також, досліджено протекторний вплив застосованих коригуючих препаратів на тканини довгастого мозку, серця та легень при паркінсонізмі, а також на ремоделювання формених елементів крові при хворобі Паркінсона. Тому вважаю, що поставлені наукові завдання авторкою виконані на високому методологічному рівні, а Путій Юлія Володимирівна є самостійним науковцем, що оволоділа необхідними компетентностями рівня доктора філософії.

**Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.**

Одержані авторкою наукові результати розкривають особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах головного мозку, міокарду і легень при експериментальному паркінсонізмі, в формених елементах крові крові при хворобі Паркінсона. Отримані дані можуть слугувати теоретичним підґрунтям у комплексному лікуванні хворих неврологічного профілю.

Отримані результати допомагають поглибити теоретичне розуміння адаптаційних процесів у довгастому мозку, міокарді та легенях за умов змодельованого паркінсонізму, та застосування коригуючого препарату “Капікор” при вказаній патології, а також є основою для використання

результатів у науково-практичній діяльності та навчальному процесі при підготовці профільних фахівців.

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Дисертаційна робота Путій Юлії Володимирівни викладена українською мовою і має структуру у відповідності до сучасних вимог. Обрані методи дослідження дозволили досягти поставленої мети та вирішити завдання дисертації. Отримані результати роботи представлені статистично обробленими даними. Дисертацію викладено на 181 сторінках машинописного тексту, включає 37 рисунків та містить 13 таблиць. Наукова робота складається із анотацій, змісту, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 2 розділів результатів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел.

В «Анотаціях» поданих українською та англійською мовами стисло наведені основні положення дисертаційної роботи.

У «Вступі» авторка логічно обґрунтовує актуальність теми наукової роботи та необхідність вирішення задачі – встановлення особливостей клітинно-молекулярних перебудов в тканинах головного мозку, міокарду і легень при експериментальному паркінсонізмі, в клітинах крові при хворобі Паркінсона та з'ясування можливості застосування коригуючого препарату «Капікор». У даному розділі чітко визначені мета і задачі дослідження, вказана наукова новизна та практична цінність дисертаційної роботи, представлені матеріали апробації та публікації.

В першому розділі «Огляд літератури» авторка проводить детальний аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних першоджерел щодо сучасного стану досліджень щодо молекулярно-патогенетичних шляхів розвитку нейродегенеративних захворювань, загальної характеристики хвороби Паркінсона, особливостей ультраструктури клітин різних тканин організму при хворобі Паркінсона, генетично обумовлених змін структури клітин та

клітинних органел зокрема мітохондрій при паркінсонізмі та хворобі Паркінсона, порушення активності мітохондріальних ферментів при хворобі Паркінсона, загальноприйнятих експериментальних моделей хвороби Паркінсона, деяких підходів до лікування хвороби Паркінсона та супутньої вісцеральної патології.

В розділі другому «Матеріали та методи дослідження» авторка описує об'єкт дослідження, методи обробки отриманого матеріалу, що був необхідний для досягнення поставлених завдань. Представлені критерії відбору пацієнтів для включення в дослідження, відповідність засадам Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р. і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Експериментальні дослідження проведені на лабораторних статевозрілих білих щурах, які вважаються придатними для даних експериментів. Утримання та маніпуляції з тваринами проводились у відповідності до існуючих вимог та положень України та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (1986 р.).

У третьому розділі «Результати досліджень» представлені результати власних дослідження щодо вивчення впливу ротенону на ультраструктуру тканин мозку, серця та легень, дослідження механізму нейродегенерації, пов'язаного з активністю мітохондріального АТФ-залежного  $K^+$  каналу, функціонального стану мітохондрій у мозку, міокарді та легенях щурів при експериментальному паркінсонізмі, експресії генів-кандидатів (DJ1, PINK1) у тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі, дослідженні особливостей ультраструктури тромбоцитів у пацієнтів з хворобою Паркінсона, застосуванні препарату “Капікор” при тривалому застосуванні Ротенону та хворобі Паркінсона. Розділ ілюстрований якісними електронограмами, містить таблиці.

У четвертому розділі «Обговорення результатів дослідження», дисертантка досить вдало проводить аналіз отриманих результатів у вигляді порівняння основних етапів проведених досліджень. В цьому розділі наведені основні положення роботи, отримані дані співставленні з літературними.

Робота закінчується сімома висновками, які відповідають завданням дослідження, висвітлюють новизну проведених досліджень. Висновки повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманому авторкою фактичному матеріалі.

Список використаної літератури включає 269 джерел, на які є посилання у роботі, оформлені згідно вимог.

### **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати досліджень, викладених у дисертаційній роботі, наукових публікаціях рекомендовані до використання у науковій та навчальній роботі, при викладанні матеріалу для студентів вищих закладів України на кафедрах нормальної та патологічної фізіології, функціональної та лабораторної діагностики, гістології, біохімії, сімейної медицини, неврології, реабілітації а також використані в лекційному матеріалі, при написанні монографій, підручників та навчальних посібників.

Практичне застосування результатів дисертаційного дослідження Путій Юлії Володимирівни можливе в неврологічних стаціонарах, терапевтичних та реабілітаційних відділеннях, що буде спрямоване на попередження розвитку ускладнень нейродегенеративних патологій, в тому числі хвороби Паркінсона. Отримані дані проведеного наукового дослідження, можуть використовуватися як в теоретичній неврології, так і в практичній медицині і, отже, можуть в подальшому впроваджуватися у практичну діяльність відповідних лікувально-профілактичних установ.



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

Зміст дисертації відповідає темі дослідження і розкриває її суть. Дисертаційна робота написана українською мовою, оформлена згідно існуючих вимог. Оцінюючи дисертаційну роботу Путій Юлії Володимирівни загалом позитивно, слід відмітити деякі недоліки і побажання:

1. Не усі скорочення які зустрічаються в дисертаційній роботі представлені у їх переліку, що певною мірою ускладнює розуміння контексту де вони вживаються.

2. На електронних мікрофотографіях варто було б вказати масштабну лінійку для оптимальнішого їх сприйняття.

3. В дисертаційній роботі не зовсім коректно вживається поняття – клітини крові, не усі компоненти крові мають ядро, отже варто вживати – формені елементи крові.

4. Для підтвердження практичного застосування результатів дисертаційної роботи, варто було б представити акти впровадження результатів в навчальний процес та наукову роботу відповідних установ.

5. В переліку використаних літературних джерел зустрічаються окремі застарілі першоджерела, бажано було б їх не використовувати.

6. У тексті дисертації допущені окремі стилістичні та граматичні неточності.

При аналізі дисертаційної роботи виникло декілька запитань, переважно дискусійного характеру, на які хотілося б почути відповідь дисертантки:

1. Поясніть, на основі чого Ви вибрали саме модель відтворення паркінсонізму на лабораторних щурах за допомогою препарату Ротенону?

2. Чому серед вісцеральних органів лабораторних щурів при експериментальному паркінсонізмі Ви відбирали саме серце та легені?

3. Вкажіть на основі чого Ви вибрали довготривалий термін введення препарату “Капікору” тривалістю два тижні і яким чином Ви вираховували його дозування?

4. Чи є необхідність віддалених спостережень при паркінсонізмі за умов застосування препарату “Капікору” і чи є передумови для його повторного застосування?

Вказуючи на існуючі незначні недоліки, слід визнати загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи. Зазначені неточності не знижують наукової цінності практичного і теоретичного значення, новизни одержаних результатів і вагомості висновків дисертації.

#### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

При опрацюванні матеріалів дисертації Путій Юлії Володимирівни на тему: «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона», аналізу наукових публікацій дисертантки, не було виявлено порушень академічної доброчесності, ознак плагіату, фальсифікацій чи інших порушень. Усі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі належать авторці.

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Путій Юлії Володимирівни на тему: «Особливості клітинно-молекулярних перебудов в тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі та хворобі Паркінсона», яка присвячена вирішенню наукового завдання, що полягає у з'ясуванні патогенетичних механізмів та морфологічних особливостей розвитку паркінсонізму і хвороби Паркінсона та за умов корекції. За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, методичним і теоретичним рівнем, достатністю і повнотою опублікування результатів, апробації на наукових форумах різного рівня, достовірністю висновків, науковою новизною, дисертаційна робота повністю 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 № 44 від 12 січня 2022 року зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 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 її авторка Путій Юлія Володимирівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія», за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія».

Офіційна опонентка,  
докторка біологічних наук, професорка,  
завідувачка кафедри гістології та ембріології  
Тернопільського національного  
медичного університету  
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Зоя НЕБЕСНА

