

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Альбіни Юріївни Невідник-Правди
«БІОХІМІЧНІ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ АНЕМІЧНОГО
СИНДРОМУ ПРИ БАБЕЗІОЗІ СОБАК (*BABESIA CANIS CANIS*)
ТА ДІЇ ІМІДОКАРБУ ТА ПРЕДНІЗОЛОНУ»,
представлену на здобуття ступеня доктора філософії
за спеціальністю 091 Біологія

Актуальність дослідження. Паразитарні захворювання крові, зокрема бабезіоз собак, спричинений *Babesia canis canis*, становлять не лише значну медико-ветеринарну проблему, а і є зручною моделлю для вивчення фундаментальних механізмів гемолітичних анемії, оксидативного стресу та системної запальної відповіді. Широке розповсюдження інвазії, тяжкість перебігу, особливо в ендемічних регіонах, і загроза економічних збитків зумовлюють необхідність поглибленого вивчення патогенезу захворювання та пошуку ефективних схем патогенетичної терапії. Попри наявність етіотропних препаратів (зокрема, похідних диміназену та імідокарбу), проблема постінфекційних ускладнень (імуноопосередкованого гемолізу, тромбоцитопенії, полірганної дисфункції) залишається остаточно не вирішеною. Особливий науковий інтерес становить дослідження ролі оксидативного стресу як ключової ланки, що поєднує безпосередню цитодеструктивну дію паразита з вторинною імунною агресією. У цьому контексті дисертаційна робота А. Ю. Невідник-Правди, яка пропонує комбіноване застосування імідокарбу та преднізолону, є актуальною та своєчасною, оскільки спрямована на розрив патогенетичного кола «паразитемія – гемоліз – запалення – оксидативний стрес».

Тема дисертаційної роботи відповідає перспективним напрямкам розвитку науки та техніки України, зокрема в галузі молекулярної біології, біохімії та ветеринарної медицини. Роботу виконано на кафедрі біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара в межах науково-дослідницьких тем «Молекулярні механізми адаптації до стресу та пошук природних адаптогенів» (0122U001457) та «Фізіолого-біохімічні зміни внаслідок тривалого стресу: адаптація та фактори ризику»

(0125U002225). Це засвідчує тісний зв'язок дисертації з пріоритетними державними науковими програмами, спрямованими на підвищення епізоотичного благополуччя та розроблення ефективних заходів боротьби з трансмісивними хворобами.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, належним чином обґрунтовані та достовірні. Це забезпечено, по-перше, ретельним аналізом значного обсягу літературних джерел (203 найменування, переважно англомовних), що дозволило чітко окреслити проблемне поле та сформулювати робочі гіпотези. По-друге, логічною структурою дослідження, яке включало діагностичний та аналітичний етапи із застосуванням широкого спектра валідованих гематологічних, біохімічних та електрофізіологічних (в ЕЕГ-частині) методик, що відповідають світовим стандартам. По-третє, коректним дизайном експерименту з вико ристанням репрезентативної вибірки тварин і застосуванням адекватних методів статистичної обробки, що мінімізує ризик помилок першого та другого роду. Достовірність отриманих даних не викликає сумнівів, а сформульовані висновки логічно впливають із представлених результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Здобувачем здійснено комплексний аналіз біохімічних та гематологічних детермінант анемічного синдрому за бабезіозу собак у динаміці комбінованої терапії імідокарбом і преднізолоном.

На молекулярно-біохімічному рівні доведено, що розвиток гемолітичної анемії за бабезіозу є не лише наслідком прямого паразитарного цитолізу, а й результатом глибокого дисбалансу в системі антиоксидантного захисту. Ключовим відкриттям є встановлення факту декомпенсованого оксидативного стресу, який характеризується критичним пригніченням активності каталази (на 37% порівняно з контролем) на тлі компенсаторної гіперактивації супероксиддисмутази (на 76,8%). Авторка переконливо показує, що саме це співвідношення створює підґрунтя для накопичення пероксиду водню та запуску реакцій Фентона, що посилює пошкодження клітинних мембран.

На патофізіологічному рівні новизною вирізняється диференційований аналіз ураження внутрішніх органів. Показано, що за бабезіозу має місце дисоціація між активністю аспартатамінотрансферази (підвищення на 42%) та аланінамінотрансферази (без значних змін), що свідчить про переважне пошкодження мітохондріальних структур гепатоцитів, а не їхнього цитозолу. Також системно охарактеризовано глибокий електролітний дисбаланс (гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіперфосфатемія) як наслідок масивного цитолізу та ниркової дисфункції.

На терапевтичному рівні найвагомішою новизною є експериментальне обґрунтування та доведення синергетичної ефективності комбінації «імідокарб + преднізолон». Показано, що додавання преднізолону до етіотропної терапії забезпечує не лише швидке зниження паразитемії, але й статистично вірогідне відновлення кількості тромбоцитів на 70% вже протягом першої доби. Це є прямим доказом пригнічення імуноопосередкованого гемолізу та цитолізу, що відкриває нові перспективи для лікування тяжких форм захворювання.

Робота пропонує зміну парадигми лікування бабезіозу: перехід від суто етіотропної терапії до комплексної патогенетичної корекції, де глюкокортикоїд використано не як симптоматичний засіб, а як модулятор системної запальної відповіді та оксидативного стресу.

Практичне значення одержаних результатів. Дисертаційна робота має виражене прикладне значення для ветеринарної медицини, біології та освітнього процесу.

Отримані результати є науковим підґрунтям для впровадження у клінічну практику ефективної та безпечної схеми комбінованого лікування бабезіозу собак із використанням вітчизняних препаратів імідокарбу та преднізолону. Це дозволяє суттєво скоротити ризики розвитку життєво небезпечних ускладнень (ДВЗ-синдром, гостра ниркова недостатність) та прискорити одужання тварин.

Авторкою ідентифіковано низку біохімічних (активність ЛДГ, СОД, каталази, АСТ) та гематологічних (рівень тромбоцитів, гематокрит) показників, які можуть бути використані для об'єктивного оцінювання перебігу захворювання, ефективності терапії в динаміці та короткострокового прогнозу.

Матеріали дисертації впроваджено в навчальний процес на кафедрі біоті-мії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара (викладання дисциплін «Біохімія», «Імунохімія» та «Медична біохімія»), що сприяє підготовці фахівців високого рівня.

Результати роботи впроваджено в науково-дослідному центрі біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК «Biosafety-Center» та в практичну діяльність ветеринарної клініки «Веткомплекс Передовий» (м. Дніпро), що засвідчує їхню практичну цінність і запит із боку фахової спільноти.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи належно апробовані на міжнародних та вітчизняних наукових форумах високого рівня. Зокрема, результати представлено на VI Міжнародній науково-практичній конференції «KyivLvivPharma-2023», Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми фізіології тварин» (2023), VII Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (2024), VII Міжнародній науковій конференції «Current Problems of Biochemistry, Cell Biology and Physiology» (Дніпро, 2024), XIX Міжнародній літній школі «Modern Problems of Biology, Biotechnology and Biomedicine» (Одеса, 2024), VI Міжнародній конференції «Actual Problems of Fundamental Science» (Луцьк – Світязь, 2025) та інших. Така широка географія та рівень конференцій свідчать про високий науковий рівень роботи та її визнання спільнотою.

Публікації. Результати дисертації відображено у 13 наукових працях, з яких 4 статті у фахових виданнях, у тому числі 2 статті у реферованих наукометричних базах Scopus та Web of Science та 2 статті у вітчизняних фахових виданнях категорії Б. Також опубліковано 9 тез доповідей у матеріалах міжнародних і всеукраїнських конференцій. Кількість та якість публікацій повністю відповідають вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії. У роботах, опублікованих у співавторстві, чітко визначено особистий внесок здобувача, який є визначальним.

Особиста участь автора. Здобувач А. Ю. Невідник-Правда самостійно опрацювала значний масив фахової літератури (понад 200 джерел), особисто виконала весь обсяг експериментальних досліджень, включаючи проведення

гематологічних, біохімічних аналізів та оцінювання оксидативного стресу. Авторка самостійно здійснила статистичну обробку, інтерпретацію отриманих даних, сформулювала наукову новизну та практичне значення, а також підготувала основні публікації до друку. Особистий внесок здобувача є первинним та вирішальним для отриманих наукових результатів.

Оцінка мови, стилю та оформлення дисертації. Дисертаційну роботу викладено державною мовою на 175 сторінках друкованого тексту. Структура роботи є класичною та логічною: анотація двома мовами (українською та англійською), вступ, огляд літератури (розділ 1), опис матеріалів та методів (розділ 2), три розділи власних досліджень (розділи 3–5), аналіз та узагальнення результатів (розділ 5), висновки, перспективи подальших досліджень, список використаних джерел (203 найменування) та додатки. Роботу ілюстровано 25 рисунками та 1 таблицею, що полегшує сприйняття матеріалу. Стиль викладу є суто науковим, термінологічно коректним. Мова відповідає нормам українського наукового стилю. Оформлення роботи в цілому відповідає вимогам МОН України, хоча окремі дрібні недоліки будуть зазначені в зауваженнях.

Відповідність змісту дисертації спеціальності. Зміст дисертаційної роботи «Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону» повністю відповідає паспорту спеціальності 091 Біологія. Робота виконана на перетині таких біологічних дисциплін, як біохімія, фізіологія, паразитологія та імунологія, та спрямована на вирішення фундаментальних проблем патогенезу та корекції метаболічних порушень за інфекційних захворювань.

Детальний аналіз змісту, зауваження та дискусійні положення.

Розділ 1 «Огляд літератури». Цей розділ демонструє глибоку обізнаність здобувача з проблематикою. Він структурований логічно, починаючи із загальних механізмів розвитку анемій (розділи 1.1.1-1.1.4) і поступово звужуючи фокус до специфіки бабезіозної інвазії (розділ 1.2). Окрему увагу приділено імуноопосередкованій гемолітичній анемії, що є критичним для обґрунтування застосування преднізолону. Детально розглянуто етіологію, патогенез, клінічні прояви та сучасні підходи до терапії бабезіозу. Висновки до розділу узагальнюють ключові положення та окреслюють невирішені питання.

Зауваження: 1) Підрозділ 1.1.2 (види анемії) є надзвичайно детальним і містить значний обсяг загальної інформації, яка, хоча й демонструє ерудицію, дещо перевантажує огляд. Скорочення цього підрозділу на користь більш глибокого аналізу специфічних біохімічних механізмів за бабезіозу зробило б розділ більш сфокусованим. 2) У тексті подекуди зустрічаються стилістичні конструкції, що ускладнюють сприйняття (наприклад, дуже довгі речення з кількома підрядними зворотами). Бажано дещо спростити синтаксис.

Розділ 2 «Матеріали та методи». Описано чітко, детально та відтворено. Здобувач наводить характеристику об'єкта дослідження, дизайн експерименту, перелік використаних методик із посиланнями на джерела. Окремої уваги заслуговує ретельний опис біохімічних методів (із зазначенням виробників реагентів, довжини хвиль, умов інкубації). Методи статистичної обробки обрані коректно та описані належним чином. Важливо, що розділ містить підрозділ про дотримання біоетичних норм, що підкреслює гуманний характер дослідження.

Зауваження: 1) У підрозділі 2.2.6 (статистична обробка) вказано, що результати представлено як $M \pm SD$. При цьому для порівняння трьох груп використано однофакторний ANOVA. Однак не зовсім зрозуміло, чи проводилася попередня перевірка на нормальність розподілу (критерій Шапіро-Уїлка) саме для кожної змінної та кожної групи, враховуючи невеликий розмір вибірки. Доцільно уточнити це. 2) В описі методу визначення загального білірубіну (п. 2.2.2) зазначено, що використано «кінетичний метод окиснення ванадатом». Варто додати, що цей метод дозволяє визначати саме загальний білірубін, без розподілу на фракції, що є його обмеженням, або ж вказати, чи проводилося додаткове визначення непрямого білірубіну.

Розділ 3 «Гематологічні та клінічні особливості перебігу бабезіозу собак». Результати представлено чітко, з наочними рисунками. Авторка переконливо демонструє глибоку тромбоцитопенію (зниження на 88%), виражену нормохромну анемію (зниження HGB на 47%) та лейкопенію. Детально описано клінічну картину та морфологію паразита в мазках крові. Розділ логічно завершується висновками. Важливим є спостереження щодо зниження MCV, що може свідчити про регенераторну відповідь.

Зауваження: 1) У висновках до розділу 3 (п. 4) зазначено зростання кількості тромбоцитів на 70% після 24 годин терапії. Доцільно навести абсолютні значення P для цієї зміни (хоча в тексті зазначено $P < 0,001$). 2) Описуючи зміну лейкоцитарної формули, авторка констатує нейтрофіліоз і лімфопенію. Для більшої глибини варто було б обговорити можливі причини лімфопенії (апоптоз, стрес-індукований лімфоліз тощо) з посиланнями на літературу, але в цьому розділі це зроблено лише частково.

Розділ 4 «Динаміка біохімічних показників, окисного стресу та антиоксидантного захисту». Це центральний і найсильніший розділ роботи. Авторка демонструє комплексний підхід, аналізуючи широкий спектр показників. Ключові знахідки: підвищення загального білірубіну в 2,5 раза (прямий доказ гемолізу), підвищення АСТ при стабільній АЛТ (мітохондріальне ураження), глибокі електролітні зрушення (гіпонатріємія, гіпокаліємія). Особливо цінним є аналіз оксидативного стресу: різке зниження активності каталази та компенсаторне підвищення СОД, що є класичною ознакою дисбалансу прооксидантно-антиоксидантної системи.

Зауваження: 1) Найбільш дискусійним є інтерпретація активності ЛДГ у розділі 4. Авторка стверджує, що на момент діагностики ЛДГ не підвищена, а після терапії різко знижується ($P < 0,001$). Необхідно детальніше обґрунтувати цей, на перший погляд, парадоксальний феномен. Чи не може бути, що на піку гемолізу ЛДГ є підвищеною, але дані вибірки (25 тварин) та розкид значень приховують це підвищення? Висунуте припущення про «функціональне виснаження ретикулоендотеліальної системи» є цікавим, але потребує глибокого біохімічного обґрунтування. 2) Під час аналізу електролітів (рис. 4.3, 4.7) зафіксовано гіпонатріємію (115,55 ммоль/л). Варто обговорити, чи не пов'язана вона із синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону, який часто супроводжує тяжкі інфекції, або ж спричинена інфузійною терапією? В описі дизайну не вказано, чи отримували тварини інфузії до взяття крові через 24 години.

Розділ 5 «Обговорення результатів та оцінювання ефективності терапії». Цей розділ є синтезом отриманих даних та їх порівнянням із літературними джерелами. Авторка демонструє зріле наукове мислення, глибоко аналізу-

ючи механізми виявлених зрушень. Особливо вдалим є підрозділ 5.1 (патогенез змін) та 5.3 (обґрунтування ефективності схеми лікування), де чітко описано синергізм дії імідокарбу (етіотропний ефект через блокування інозиту та поліамінів) та преднізолону (імуносупресія, протизапальна, мембраностабілізуюча дія).

Зауваження: 1) Таблиця 5.1 є дуже інформативною, однак назва «Відносна зміна, %» не зовсім коректна. Доцільно перейменувати на «Зміна відносно показника до лікування, %», оскільки розрахунок ведеться саме від вихідного рівня хворих тварин. 2) У підрозділі 5.4 (порівняльний аналіз) наведено великий перелік літературних джерел, що підтверджують дані авторки. Однак цей підрозділ подекуди перетворюється на механічний переказ результатів інших дослідників. Його слід було б скоротити, зосередившись на найбільш контрастних порівняннях або на тих випадках, де дані авторки суперечать літературі, і запропонувати пояснення цих розбіжностей.

Висновки. Висновки дисертації (8 пунктів) є чіткими, логічними, структурованими та повністю відповідають поставленим завданням. Вони містять кількісні показники та рівні значущості, що підкреслює їхню доказовість. Кожен висновок відображає завершений етап дослідження: від констатації гематологічних порушень до обґрунтування ефективності комбінованої терапії.

Перспективи подальших досліджень сформульовано коректно та вони є логічним продовженням роботи. Вони охоплюють як поглиблене вивчення молекулярних механізмів, так і прикладні аспекти, зокрема порівняльну ефективність різних терапевтичних схем і розробку методів ранньої діагностики.

Загальні зауваження до оформлення та стилю.

1. У тексті подекуди трапляються конструкції, що є калькою з російської мови, хоча загалом мова роботи є чистою. Наприклад, «згідно з даними...» (краще «за даними...»), «в залежності від...» (краще «залежно від...»), «по відношенню до...» (краще «щодо...»). Також зустрічаються невдалі звороти типу «найбільш виражена позитивна динаміка спостерігалася з боку...», що можна замінити на «найбільш вираженої позитивної динаміки зазнав показник...».

2. У деяких випадках підписи до рисунків (наприклад, рис. 4.6, 4.7) є занадто довгими та дублюють інформацію з основного тексту. Варто робити їх

лаконічними. На окремих рисунках (наприклад, 3.2) літери «а, в, с» для позначення статистичної значущості наведено без пояснення в легенді, що ускладнює читання. Легенда має бути самодостатньою, вичерпною.

3. Список літератури є великим (203 джерела) і сучасним. Однак при його оформленні є незначні неточності: у деяких джерелах не вказано DOI (де це можливо), а в деяких – назви журналів подано не в повному обсязі, а скорочено. Згідно з чинними стандартами, назви джерел у списку літератури краще наводити повністю.

4. Деякі дані дублюються в тексті розділів 3, 4 та 5 (наприклад, зміни кількості тромбоцитів, ЛДГ). Для академічного тексту бажано уникати такого дублювання, залишаючи констатацію фактів у результатах, а їхнє осмислення – в обговоренні.

Висновок щодо дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Альбіни Юріївни Невідник-Правди «Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону» є завершеним, самостійним, кваліфікаційним науковим дослідженням, у якому отримано нові, науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливе наукове завдання – з'ясування біохімічних механізмів гемолітичної анемії та оксидативного стресу за бабезіозу та обґрунтування ефективної схеми патогенетичної корекції цих порушень.

Наукові положення, висновки та рекомендації є достатньо обґрунтованими та достовірними. Робота має істотну наукову новизну (проведено комплексний аналіз динаміки оксидативного стресу на тлі комбінованої терапії, виявлено специфічний дисбаланс у системі СОД/каталаза) та практичну значущість (розроблено та впроваджено ефективну схему лікування, ідентифіковано прогностичні маркери). Зазначені в рецензії зауваження (дещо надмірна деталізація огляду літератури, окремі стилістичні та оформительські недоліки) не є принциповими та не знижують загальної високої наукової цінності роботи.

За актуальністю, рівнем наукової новизни, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, обґрунтованістю висновків та кількістю публікацій дисертаційна робота А. Ю. Невідник-Правди 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), а її авторка, Альбіна Юріївна Невідник-Правда, заслуговує на присудження ступеня докторки філософії за спеціальністю 091 Біологія.

Рецензент:

Кандидат біологічних наук,
доцент кафедри біорізноманіття та екології
Дніпровського національного університету
імені Олеся Гончара



Віктор БРИГАДИРЕНКО

Засвідчую:

Вчений секретар Дніпровського
національного університету
імені Олеся Гончара



Тетяна ХОДАНЕН