

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U101824

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 15-12-2023

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Островський Микола Миколайович

2. Mykola M. Ostrovskyi

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0005-9258-1504

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Медицина

Дата захисту: 06-12-2023

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 2936

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76, 76.03.35

Тема дисертації:

1. Морфо-функціональна характеристика експериментальної паклітаксел-індукованої периферійної нейропатії за умов корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом
2. Morpho-functional characteristics of experimental paclitaxel-induced peripheral neuropathy under conditions of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate correction

Реферат:

1. Хіміопрепарат Паклітаксел використовують при лікуванні злоякісних пухлин різного походження. На жаль, у 80% пацієнтів після лікування ним розвивається дистальна сенсорна нейропатія. При цьому застосування нейропротекторних препаратів не дало бажаних результатів. Метою нашого дослідження стало встановлення закономірностей структурно-функціональних змін сідничого нерва щурів та його рухового і чутливого сегментарних центрів під впливом паклітакселу за умов корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (ГС). Експеримент проведено на 94 білих рандомбредних щурах-самцях масою 150-200 г. Дослідній і контрольній групі щурів вводили внутрішньоочеревинно хіміопрепарат Паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу чотири рази до досягнення дози 8 мг/кг. Після цього тварини були рандомізовані на 2 групи по 42 тварини у кожній. У дослідній групі щурів протягом наступних 10 діб вводили внутрішньоочеревинно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат у

дозі 10 мг/кг маси тіла, попередньо розчинивши в 0,5 мл води для ін'єкцій. Тваринам контрольної групи внутрішньоочеревинно вводили воду для ін'єкцій в еквівалентному об'ємі протягом аналогічного терміну. Дослідження проводили на 1-у, 7-у, 14-у, 28-у, 60-у, 90-у та 120-у доби експерименту. Результати наших досліджень показали, що на фоні експериментальної паклітаксел-індукованої периферійної нейропатії (ППН) до 14-ї доби від початку введення ГС у сідничому нерві простежувалися внутрішньоклітинні регенераційні процеси. Зі збільшенням терміну експерименту до 28-60-ої доби у мієлінових нервових волокнах (МНВ) виявлялися збільшення нейрофіламентів і нейротрубочок, поява молодих мітохондрій, зменшення периаksonального набряку та відновлення структури мієлінової оболонки. У нейролемоцитах були присутні морфологічні ознаки підвищеного білкового синтезу та явища мієлінофагії. Регенераційно-відновні процеси в МНВ на 90-у-120-у доби призводили до відновлення метричних показників МНВ із наближенням до інтактних показників і були в рази меншими за відповідні показники при ППН. Позитивний нейромодуючий вплив ГС на перебіг ППН ми побачили досліджуючи сегментарні центри сідничого нерва. Так, упродовж експерименту на фоні лікування ППН ГС в електронномікроскопічній картині клітин передніх рогів спинного мозку спостерігали активацію синтетичних процесів у нейронах, зростання активності гранулярної ендоплазматичної сітки, збільшення насиченості нейроплазми рибосомами і полірибосомами, стабільний стан мітохондрій та появу їхніх молодих форм, гіпертрофію комплексу Гольджі. Досліджуючи чутливі центри сідничого нерва у нейронах спинномозкових вузлів крижового відділу спинного мозку ми відмічали виражені внутрішньоклітинні регенераційні процеси: поява молодих розгалужених мітохондрій різних розмірів, форми і щільності; вогнищеве помірне ущільнення гіалоплазми з численними рибосомами; гіпертрофія комплексу Гольджі та цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. При застосуванні ГС для корекції нейротоксичних впливів паклітакселу ми спостерігали якісний позитивний вплив. При проведенні тесту фон Фрея механічний больовий поріг на 7-у добу експерименту був на 56,43% вище, у порівнянні з контролем, на 14-у добу – на 45,59% вище, а на 28-у добу – відрізнявся на 98,16%, у порівнянні з аналогічним показником у контрольній групі тварин. Оцінюючи результати тесту «гаряча пластинка» у тварин дослідної групи, встановлено зниження проявів термічної гіпералгезії на 39,60% на 7-у добу експерименту, а у терміні 14 дів – зниження проявів термічної гіпералгезії на 63,95%. Таким чином, отримані результати морфологічного аналізу сідничого нерва та його чутливого і рухового сегментарних центрів повністю узгоджуються з даними нейрофізіологічних досліджень і вказують на можливість використання ГС як ефективного нейропротектора при периферійній нейропатії, спричиненій паклітакселом. Уперше досліджено коригуючий вплив ГС на динаміку, глибину, зворотність і незворотність морфо-функціональних змін у сідничому нерві при експериментальній ППН. Уперше на основі комплексних методів дослідження отримано нові дані, що після введення ГС на фоні експериментальної ППН в СН спостерігається відновлення МНВ, яке перебігає 3 періодами: перший період (до 14-ї доби) характеризується сповільненням розвитку і перебігу ППН; другий період (28-60-а доби) проявляється вираженими регенераційними процесами у МНВ; третій період (90-120-а доби) призводить до поступового відновлення мієлоархітекtonіки СН. Уперше визначено закономірності нейро-гліо-капілярно-стромальних взаємодій чутливого та рухового сегментарних центрів сідничого нерва у динаміці ППН при використанні в якості нейропротектора ГС. Ключові слова: паклітаксел, тубулін, хіміотерапія, нейропатія, сідничий нерв, армадін, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, спинномозковий вузол, спинний мозок, мотонейрони, регенерація нерва, мієлін, нейропротектор, нейротоксичний вплив. Галузь – медицина.

2. Paclitaxel is used in the treatment of malignant tumors of various origins. Unfortunately, 80% of patients develop distal sensory neuropathy after treatment. At the same time, the use of neuroprotective drugs did not give the desired results. The aim of our study was to establish the patterns of structural and functional changes in the sciatic nerve of rats and its motor and sensory segmental centers under the influence of paclitaxel under the conditions of correction of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (HS). The experiment was carried out on 94 white random-bred male rats weighing 150-200 g. The experimental and control groups of rats were injected intraperitoneally with the Paclitaxel at a dose of 2 mg/kg of body weight after one day four times. After that, the animals were randomized into 2 groups of 42 animals each. In the experimental group, for the next 10 days, HS was

administered intraperitoneally at a dose of 10 mg/kg. Animals of the control group were injected intraperitoneally with water for injections in an equivalent volume. The studies were performed on the 1st, 7th, 14th, 28th, 60th, 90th and 120th days of the experiment. The results of our research showed that up to the 14th day intracellular regeneration processes were observed in the sciatic nerve. On the 28th–60th day, an increase in neurofilaments and neurotubules, the appearance of young mitochondria, a decrease in periaxonal edema, and a restoration of the structure of the myelin sheath were found in myelinated nerve fibers (MNF). Morphological signs of increased protein synthesis and myelinophagy were present in neurolemocytes. Regenerative and restorative processes in the MNF on the 90th–120th day led to the recovery of the metric indicators of the MNF, approaching the intact indicators and were many times smaller than the corresponding indicators in the case of PIPN. We saw the positive neuromodulatory effect of HS by examining the segmental centers of the sciatic nerve. Thus, during the treatment by HS, activation of synthetic processes in neurons, increased activity of the granular endoplasmic reticulum, increased saturation of the neuroplasm with ribosomes and polyribosomes, a stable state of mitochondria and the appearance of their young forms, hypertrophy of the Golgi complex were observed in the cells of the anterior horns of the spinal cord. While studying the sensitive centers of the sciatic nerve in the neurons of the spinal cord nodes, we noted intracellular regeneration processes: the appearance of young mitochondria of different sizes, shapes and densities; focal moderate thickening of hyaloplasm with numerous ribosomes; hypertrophy of the Golgi complex and cisterns of the granular endoplasmic reticulum. When using HS to correct the neurotoxic effects of paclitaxel, we observed a qualitative positive effect. When conducting the von Frey test, the mechanical pain threshold on the 7th day of the experiment was 56.43% higher, compared to the control, on the 14th day – 45.59% higher, and on the 28th day – it differed by 98.16%, compared to the similar indicator in the control group of animals. Evaluating the results of the "hot plate" test in the animals of the experimental group, it was established that the manifestations of thermal hyperalgesia decreased by 39.60% on the 7th day of the experiment, and within 14 days, the manifestations of thermal hyperalgesia decreased by 63.95%. Thus, the obtained results of the morphological analysis of the sciatic nerve and its sensory and motor segmental centers are fully consistent with the data of neurophysiological studies and indicate the possibility of using HS as an effective neuroprotector in peripheral neuropathy caused by paclitaxel. For the first time, the corrective effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the dynamics, depth, reversibility and irreversibility of morpho-functional changes in the sciatic nerve during experimental PIPN was investigated. For the first time new data were obtained that after the introduction of HS against the background of experimental PIPN in the sciatic nerve, the recovery of MNF is observed, which runs through 3 periods: the first period (up to the 14th day) is characterized by a slowdown in the development of PIPN; the second period (28–60th day) is manifested by pronounced regeneration processes in the MNF; the third period (90–120 days) leads to a gradual restoration of the myeloarchitectonics of the sciatic nerve. For the first time, the neuro-glio-capillary-stromal interactions, qualitative and quantitative changes of the sensory and motor segmental centers of the sciatic nerve in the dynamics of PIPN when using HS as a neuroprotector were determined. Key words: paclitaxel, tubulin, chemotherapy, neuropathy, sciatic nerve, armadine, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, spinal node, spinal cord, motor neurons, nerve regeneration, myelin, neuroprotector, neurotoxic effect.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Островський ММ. Корекція паклітаксел-індукованих ультрамікроструктурних пошкоджень мотонейронів спинного мозку. Морфологія. 2021;15(2):31-8. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.31-38>
- 2. Ostrovskiy M. Morphological manifestations of experimental paclitaxel-induced sciatic neuropathy under correction of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate. ScienceRise: Medical Science. 2021;3(42):20-6. Doi: 10.15587/2519-4798.2021.232975
- 3. Островський ММ. Морфофункціональний стан спинномозкових вузлів при корекції паклітаксел-індукованої нейропатії армадіном. Український журнал медицини біології та спорту. 2019;4(6(22)):74-9. DOI: 10.26693/jmbs04.06.074
- Островський ММ, Дельцова ОІ, Гевка ОІ, Геращенко СБ. Вплив армадіну на периферійний нерв за корекції паклітаксел-індукованої нейропатії в експерименті. Світ медицина та біології. 2019; 4(70):218-23. Web of Science DOI: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-218-223

Наукова (науково-технічна) продукція: пристрої; експериментальні токсичні нейропатії, які виникають під впливом паклітакселу за умов корекції патологічного стану 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Виконання

експериментальні токсичні нейропатії, які виникають під впливом паклітакселу за умов корекції патологічного стану 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0117U000672 0121U111598

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Геращенко Сергій Борисович

2. Sergiy B. Herashchenko

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.09

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-0958-4885

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Грабовий Олександр Миколайович
2. Oleksandr M. Hrabovyi

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.09

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5705-9909

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02020787

Місцезнаходження: , Київ, 01601, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Непорада Каріне Степанівна
2. Karine S. Noporada

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0001-5430-346X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Голотюк Сергій Іванович
2. Serhii I. Holotiuk

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6712-2913

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Котик Тарас Любомирович

2. Taras L. Kotyk

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 14.03.01

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-3585-2356

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Крижанівська Анна Євстахіївна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Крижанівська Анна Євстахіївна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Кулинич Галія Богданівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна