



## ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора, професора закладу вищої освіти кафедри медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України Яремчук Ольги Зеновіївни на дисертаційну роботу Котвицької Аліни Анатоліївни на тему «Біохімічні механізми розвитку та корекції патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов нейропатії», представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду при Полтавському державному медичному університеті, що утворена згідно наказу № 350 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. Актуальність обраної теми.**

Дисертація Котвицької Аліни Анатоліївни присвячена дослідженню впливу діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатій на розвиток патологічних змін у м'яких тканинах пародонта щурів і обґрунтуванню способів їх корекції шляхом застосування комплексу тіамініпрофосфату, нікотинамід, ціанокобаламіну та АТФ, які можуть бути використані як наукове підґрунтя для фармакотерапії патологічних станів м'яких тканинах пародонта за умов нейропатії.

Третина всіх полінейропатій виникає у хворих з цукровим діабетом, а близько 95% людей з цукровим діабетом мають захворювання тканин пародонта. На другому місці за частотою – токсичні полінейропатії. Полінейропатії також можуть розвиватися у вагітних жінок (імунна реакція на плід, дефіцит вітамінів групи В). Нейропатії як наслідок декомпенсованого цукрового діабету, тривалої хіміотерапії онкологічних захворювань та зловживання алкоголем займають значну частину причин периферичних нейропатій, але їх вплив на органи порожнини рота, зокрема тканини пародонта залишається недостатньо вивченим.

Вітаміни групи В, які беруть участь в численних біохімічних процесах, виступають в ролі коензимів ряду найважливіших реакцій в нервовій системі. Таким чином, використання комплексу нейротропних вітамінів та АТФ є перспективною стратегією метаболічної корекції змін у тканинах пародонта за умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатій.

Отже, дослідження є актуальним, має теоретичну цінність і практичну спрямованість.



## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Представлена робота містить результати експериментальних досліджень, виконаних на базі кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету МОЗ України та кафедри біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка у рамках науково-дослідної теми «Особливості розвитку патологічних змін в органах системи травлення за різних умов та розробка методів їх корекції» (№ д/р 0120U100502, 2019-2023 рр.).

## **3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

На основі сформульованої мети роботи автором поставлена низка завдань для проведення досліджень, які було реалізовано в повному обсязі. Дисертаційна робота містить великий обсяг результатів експериментальних досліджень, які проводились використовуючи сучасні експериментальні, біохімічні, фізіологічні та статистичні методи. На підставі аналізу отриманих результатів досліджень були сформульовані основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які є добре обґрунтованими як в теоретичному, так і в практичному аспекті.

## **4. Достовірність основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів.**

Достовірність основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів не викликає сумнівів, оскільки робота виконана на високому науковому рівні та підтверджена статистичною обробкою, а основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації були зроблені на основі статистично достовірних результатів.

## **5. Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень і одержаних результатів.**

Наукова новизна проведених наукових досліджень, одержаних результатів, а також основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, зроблених Котвицькою Аліною Анатоліївною, полягає у доповненні наукових даних про механізми розвитку діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатій. Вперше доведено розвиток патологічних змін у тканинах пародонта при моделюванні периферійної полінейропатії у тварин шляхом введення паклітакселу, стрептозоцину та етанолу, механізмами розвитку яких є підвищений катаболізм глікокон'югатів сполучної тканини, розвиток карбонільно-оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу.

Вперше встановлено, що за умов розвитку токсичної, діабетичної та алкогольної полінейропатій у тканинах пародонта щурів вірогідно більший вміст



глікозаміногліканів та вільної фукози не зв'язаної з білками порівняно з цими показниками у контрольних тварин.

Вперше обґрунтована ефективність комплексного метаболічного препарату нейротропних вітамінів та АТФ попереджати розвиток патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатій. Встановлено, що використання комплексу нейротропних вітамінів та АТФ нормалізувало нервову провідність, про що свідчить зростання порогу больової чутливості за умов діабетичної, токсичної та алкогольної полінейропатії. Комплекс кокарбоксилази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ зменшував розвиток окисдативного стресу у щурів за умов моделювання діабетичної, хіміотоксичної полінейропатії.

Вперше встановлено, що при застосуванні комплексу вітамінів та АТФ в меншій мірі відбувалась деполімеризація глікокон'югатів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини пародонта за умов паклітаксел-, стрептозоцин- та етаноліндукованої полінейропатій, про що свідчить менший вміст вільної фукози та глікозаміногліканів. Комплекс нейротропних вітамінів та АТФ попереджав розвиток карбонільно-окисдативного стресу у м'яких тканинах пародонта щурів за умов діабетичної, токсичної та алкогольної полінейропатії, про що свідчить менший вміст окисно-модифікованих білків та вмісту ТБК-активних продуктів порівняно з цими показниками у тварин, яким моделювали нейропатії без корекції.

#### **6. Практичне значення одержаних результатів**

Практичне значення одержаних Котвицькою Аліною Анатоліївною результатів полягає у доповненні уявлення про патогенез діабетичної, токсичної, алкогольної полінейропатії та механізм їх впливу на органи порожнини рота, зокрема, тканини пародонта. Наукові положення кваліфікаційної роботи впроваджені у 3 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 закладів вищої освіти України, зокрема: у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського, у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, у Харківському національному медичному університеті, у Дніпровському державному медичному університеті, у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова.



## **7. Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях.**

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації в повній мірі відображено у 19 публікаціях, у тому числі 6 статей (4 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті в журналах що входять до наукометричної бази Scopus, Web of Science), 10 тез доповідей у збірниках матеріалів вітчизняних та міжнародних наукових конференцій та конгресів, 3 технології.

## **8. Структура дисертації.**

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, методів досліджень, розділів з викладенням отриманих результатів, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків та списку літератури, що містить 222 джерела, додатків. Матеріали дисертаційної роботи викладені на 157 сторінках друкованого тексту. Дисертаційна робота ілюстрована 39 таблицями та 4 рисунками.

В *анотації* авторка стисло виклала основні положення та результати досліджень дисертаційної роботи.

У *вступі* обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано мету і завдання, вказано методи досліджень, наукову новизну отриманих результатів і їх практичне значення, особистий внесок здобувача, зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами, наведено дані про апробацію результатів та публікації по темі дисертаційної роботи.

*Огляд літератури* зосереджено на висвітленні інформації з наявних наукових джерел за темою дисертаційного дослідження. Описано основні механізми розвитку патологічних змін в порожнині рота, за умов полінейропатій різного генезу, зроблено акцент на висвітленні сучасної інформації, щодо фармакологічних підходів в корекції порушень функції периферичних вегетативних нервових волокон, для уповільнення прогресування ускладнень і зменшення інтенсивності больового синдрому при ураженнях нервової системи.

У *розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»* автор детально описує перелік лабораторного обладнання, реактивів, що використовували у роботі. Детально описано методи та експериментальні моделі, які використовувались у дисертаційній роботі. Вказано, що усі дослідження проводили з дотриманням норм біоетики. Слід зазначити, що всі застосовані методи дослідження підібрані раціонально відповідно до поставленої мети та завдань дослідження, є інформативними та сучасними. Розділ написаний чітко та логічно.

У *третьому розділі* наведено дані власних досліджень, які свідчать про те, що усі види полінейропатій супроводжуються розвитком карбонільно-оксидативного стресу, встановлено вірогідне більший вміст продуктів окисної



модифікації білків та вміст продуктів ПОЛ, порівняно з цими показниками у інтактних тварин. Показано, що за цих умов також спостерігається менший вмісту сульфгідрильних груп порівняно з контролем. При моделюванні периферичної полінейропатії у тварин шляхом введення паклітакселу, стрептозоцину та етанолу спостерігається розвиток патологічних змін у м'яких тканинах пародонта.

Охарактеризовано механізми розвитку патологічних змін у м'яких тканинах пародонта щурів за умов паклітаксел-, стрептозоцин-, етанол-індукованої периферичної полінейропатії, показано важливу роль підвищеного катаболізму глікокон'югатів сполучної тканини, розвитку оксидативного стресу і протеїназно-інгібіторного дисбалансу.

В розділі 4 наведено дані власних досліджень, які свідчать про те, що введення комплексу вітамінів та АТФ за умов токсичної полінейропатії сприяє зниженню вмісту продуктів окисної модифікації білків у сироватці крові щурів за рахунок зниження продукції АФК, які відіграють ключову роль у розвитку оксидативного стресу. Показано, що комплекс кокарбоксилази, ніацину, ціанокобаламіну та АТФ запобігає порушенню нервової провідності за умов введення паклітакселу, стрептозоцину та етанолу, про що свідчить вірогідне зменшення порогу больової чутливості та майже відновлення його до початкового рівня. Показано, що комплекс кокарбоксилази, ніацину, ціанокобаламіну та АТФ зменшує розвиток оксидативного стресу у щурів за умов моделювання діабетичної, хіміотоксичної полінейропатії про що свідчить вірогідне зменшення дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та Шиффових основ в сироватці крові на тлі нормалізації антирадикального захисту. Показано, що комплекс кокарбоксилази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ попереджає розвиток патологічних змін у тканинах пародонта тварин яким моделювали діабетичну, хіміотоксичну та алкогольну полінейропатію шляхом запобігання деполімеризації фукопротеїдів та протеогліканів сполучної тканини пародонта, нормалізації протеїназно-інгібіторного потенціалу та пригнічення карбонільно-оксидативного стресу.

В розділі 5 «Аналіз та обговорення результатів» узагальнено отримані результати, представлено схеми патогенезу полінейропатій (етанол-індукованої, хіміотоксичної полінейропатії спричиненої паклітакселом, стрептозоцин-індукованої), які призводять до розвитку патологічних змін у м'яких тканинах пародонта тварин за рахунок підвищеного катаболізму біополімерів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини, порушення протеїназно-інгібіторного балансу, розвитку оксидативного стресу, що активують процеси ПОЛ та окисну модифікацію протеїнів. Обґрунтовано введення комплексу кокарбоксилази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ при полінейропатії, дія



якого сприяє нормалізації нервової провідності та запобігає підвищеному катаболізму білків сполучної тканини пародонта, призводить до нормалізації співвідношення протеази/інгібітори протеаз, активації оксидативного стресу, запобігає окисній модифікації протеїнів та перекисному окисненню ліпідів, попереджає розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов введення стрептозоцину, паклітакселу та етанолу.

На основі проведених досліджень сформульовано 4 висновки, які у повній відповідності до мети та завдань дослідження відображають результати роботи.

### **9. Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення.**

В цілому, робота написана й оформлена досить кваліфіковано. Разом з тим, трапляються незначні орфографічні, стилістичні помилки, невдалі вирази (наприклад, «зловживання алкоголем» (с.43), «динатрія аденозин трифосфат тригідрат» (с. 20)).

Незначні похибки в оформленні не зменшують важливість виконаного наукового дослідження. Однак, незважаючи на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи в контексті дискусії до роботи Котвицької Аліни Анатоліївни є запитання:

1. При якій полінейропатії, із змодельованих Вами, встановлено найбільші зміни у тканинах пародонта досліджуваних тварин?

2. Чому для корекції патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов полінейропатії, індукованої стрептозоцином, паклітакселом та етанолом обрали комплекс тіаміндифосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ?

### **Висновок.**

Дисертаційна робота Котвицької Аліни Анатоліївни на тему: «Біохімічні механізми розвитку та корекції патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов нейропатії», подана 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 вирішують актуальну науково-практичну задачу – на підставі з'ясування механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов полінейропатії, індукованої стрептозоцином, паклітакселом та етанолом обґрунтувати ефективність застосування тіаміндифосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ для їх корекції.

Враховуючи актуальність обраної теми, мету, ступінь вирішення завдань, науковий рівень виконання, достатній обсяг проведених досліджень, наукову новизну та обґрунтованість основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичне та практичне значення, дисертація повною мірою відповідає вимогам



6014146223813585

«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. № 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 Котвицька Аліна Анатоліївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

**Офіційний опонент:**

доктор біологічних наук, професор,  
професор закладу вищої освіти кафедри медичної біохімії  
Тернопільського національного медичного  
університету ім. І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України

Ольга ЯРЕМЧУК



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;



6014146223813585



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: Яремчук Ольга Зеновіївна 3093516686;  
Належність до Юридічної особи: ;  
Код юридичної особи в ЄДР: 3093516686;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF97040000006A7C350004F81E03;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;  
Тип носія особистого ключа: Захищений;  
Тип підпису: Кваліфікований;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 09:09 20.11.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 09:09 20.11.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)