

## ВІДГУК

офіційного рецензента доктора медичних наук, професора Єрошенко Галини Анатоліївни, завідувача кафедри біології Полтавського державного медичного університету, на дисертаційну роботу КОТВИЦЬКОЇ АЛІНИ АНАТОЛІЇВНИ «Біохімічні механізми розвитку та корекції патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов нейропатії», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду створену згідно з наказом ректора Полтавського державного медичного університету № 350 від 10.10.2024 року на підставі рішення Вченої ради Полтавського державного медичного університету від 9 жовтня 2024 року, протокол № 2 з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 – Біологія.

### *1. Ступінь актуальності обраної теми*

На теперішній час загально відомо, що унаслідок декомпенсованого перебігу цукрового діабету у 20-50% хворих виникає діабетична полінейропатія, у 22-66% пацієнтів, що зловживають алкоголем розвивається етаноліндукована полінейропатія і у 44-98% онкологічних хворих, що приймають хіміотерапію, виникає токсична полінейропатія. Периферичні полінейропатії впливають на розвиток патологічних змін в органах порожнини рота, що ще більше ускладнює перебіг полінейропатій, зокрема, за рахунок порушення процесів перетравлення нутрієнтів та їх мальабсорпції. Тому вивчення впливу діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії на розвиток патологічних змін в тканинах пародонта дозволить зрозуміти механізми метаболічної корекції цих наслідків та обґрунтувати можливість використання кокарбоксілази, ніаціну, ціанокобаламіну та АТФ.

Виходячи з цього, дисертаційна робота Котвицької А.А., яка присвячена вивченню ролі полінейропатій різного генезу на розвиток патологічних змін у тканинах пародонта тварин та модуляція пародонтопротекції за умов використання кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ є актуальною та своєчасною.

## ***2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача***

Дисертаційна робота була виконана на базі кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету 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.).

Дисертаційна робота Котвицької А.А. ґрунтується на експериментах, в яких використано 104 білих нелінійних статевозрілих щурів обох статей вагою 180-200 г. Відповідно до поставленої мети та завдань здобувачка сформуvala експериментальні групи, здійснила підбір сучасних інформативних методів дослідження. Усі експерименти було проведено з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з питань біомедичної етики ПДМУ (протокол № 181 від 26.03.2020, № 225 від 21.03. 2024). У дисертаційній роботі використовувались методи: біохімічні, фізіологічні, фармакологічні, біофізичні, методи математичної статистики.

Усі результати проведених досліджень статистично опрацьовані і результати цього аналізу наведені в тексті та таблицях. Наукові положення та висновки обґрунтовані, достовірні, впливають із поставлених завдань і отриманих результатів досліджень. Усі наукові публікації здобувача – статті в наукових журналах, 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***

Отримані здобувачем наукові результати дослідження, основні положення та висновки дисертації відзначаються науковою новизною. Здобувачка вперше довела, що за умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії розвивається пародонтальний синдром, який характеризується карбонільно-оксидативним стресом, протеїназно-інгібіторним дисбалансом та деполімеризацію глікокон'югатів

екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини. 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 у 1,2 рази, 2,1 рази та 1,5 рази відповідно порівняно з групами тварин, яким моделювали нейропатію без корекції, та його відновлення майже до початкового рівня.

Нейротропні вітаміни кокарбоксилаза, ніацин, ціанокобаламін та АТФ запобігають розвитку окисдатовного 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.

Здобувачкою вперше обґрунтовано, що введення кокарбоксилази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ попереджає розвиток патологічних змін у м'яких тканинах пародонта щурів, яким моделювали діабетичну, хіміотоксичну та алкогольную полінейропатію, шляхом запобігання деполімеризації фукопротеїдів, про що свідчить вірогідне зменшення метилпентози не зв'язаної з білком у 1,3 рази, у 1,4 рази та 1,3 рази, та протеогліканів, що підтверджується достовірним зменшенням вмісту ГАГ сполучної тканини пародонта у 1,3 рази, у 2 рази та 2,2 рази відповідно.

Застосування кокарбоксилази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ після моделювання діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії обмежує розвиток карбонільно-окисдатовного стресу у тканинах пародонта та нормалізує протеїназно-інгібіторний потенціал.

Котвицька А.А. довела, що використання нейротропних вітамінів та АТФ є перспективною стратегією метаболічної корекції пародонтального синдрому за умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії.

Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження повністю висвітлені у 19 наукових роботах, у тому числі 6 статей (4 статті у фаховому виданні, рекомендованих МОН України, 2 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***

Дисертантом детально проведено патентно-інформаційний пошук, зроблено глибокий аналіз сучасного стану проблеми, висвітлені невирішені питання і обґрунтована доцільність визначення впливу діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії на розвиток патологічних змін у тканинах пародонта щурів та на підставі цього довести ефективність кокарбоксилази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ. Дослідження базувалось на вивченні комплексу біохімічних параметрів в сироватці крові та гомогенаті пародонта, які характеризують карбонільно-оксидативний стрес, протеїназно-інгібіторний потенціал, деполімеризацію глікокон'югатів екстрацелюлярного матриксу; оцінці порогу больової чутливості у 104 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 задачі. 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. В 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 план 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 полінейропатії, 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.

#### ***6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження***

За результатами біохімічних та біофізичних досліджень встановлено, що регуляція деполімеризації біополімерів міжклітинної речовини сполучної тканини пародонта, карбонільно-оксидативного стресу, протеїназно-інгібіторного потенціалу є ефективною стратегією метаболічної пародонтопротекції за умов полінейропатії різного генезу. Показано, що здатність коригувати деполімеризацію глікокон'югатів міжклітинної речовини сполучної тканини пародонта, карбонільно-оксидативного стресу, протеїназно-інгібіторного потенціалу на тлі моделювання полінейропатії, індукованої стрептозоцином, паклітакселом та етанолом інтегрована в механізми дії кокарбоксилази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ. Практичне значення результатів дослідження підтверджується впровадженням 3 технологій «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 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. 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***

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 161 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 39 таблицями та 5 схемами.

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 програмами, планами, 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.

В розділі 1 «Сучасні погляди на механізми розвитку патологічних змін в організмі, зокрема, органів порожнини рота за умов полінейропатій різного генезу та

принципи її профілактики і лікування (огляд літератури)» наведений детальний аналіз сучасної наукової літератури з проблеми, описані біохімічні механізми ушкодження органів порожнини рота за умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії, фізіологічна роль потенційних коректорів тіамінпірофосфату, ніацину, ціанокобаламіну та АТФ, сучасні погляди на роль вітамінів В1, В5, В12 в регуляції метаболічних процесів та пародонтопротекції.

Автором висвітлені невирішені та дискутабельні 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 дози та терміни введення метаболічних коректорів, описаний метод оцінки порогу больової чутливості; методика отримання біологічного матеріалу; біохімічні методи дослідження показників у сироватці крові та гомогенаті тканин пародонта, методи статистичної обробки цифрового матеріалу. Застосовані автором методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти визначеної мети.

Розділи 3, 4 присвячені аналізу результатів власних досліджень, ілюстровані таблицями, рисунками, графіками, які відображають експериментальні дані та їх статистичну значущість. Розділи завершуються лаконічними інформативними висновками щодо отриманих результатів із акцентом на наукову новизну та покликанням на публікації автора, у яких відображені результати розділу.

У розділі 3 «Вплив полінейропатій різного генезу на показники крові та тканини пародонта щурів» Котвицька А.А. обґрунтувала, що за умов полінейропатії індукованою стрептозоцином, паклітакселом та етанолом відбувається розвиток пародонтального синдрому, що асоціюється зі зниженням активності ключових ферментів антиоксидантного захисту та активацією оксидативного стресу, протеїназно-інгібіторного дисбалансу, що спричиняє підвищений катаболізм фукопротеїдів та протеогліканів сполучної тканини пародонта.

У розділі 4 «Вплив комплексу кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну, АТФ на тканини пародонта щурів за умов паклітаксел-, стрептозоцин- та етанол-індукованої полінейропатії» уперше отримані фактичні результати порівняльного дослідження впливу кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну, АТФ на різні ланки розвитку пародонтального синдрому за умов діабетичної, хіміотоксичної, алкогольної полінейропатії. Автором уперше показано, що усі включені у дослідження засоби виявили здатність коригувати патологічні зміни у тканинах пародонта на тлі індукованої полінейропатії стрептозоцином, паклітакселом та етанолом.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» Котвицька А.А. пояснює 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 полінейропатії, які ілюструють їх участь у розвитку пародонтального синдрому та впливу метаболічних коректорів, логічно підводить до висновків дисертації. У висновках, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані автором закономірності. Завершують рукопис додатки до дисертаційного дослідження, які містять такі компоненти, як перелік опублікованих дисертанткою наукових праць, наводиться список наукових форумів, акти впровадження.

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

Дисертаційна робота Котвицької А.А. за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Недоліків, які б істотно зменшували наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи немає.

При рецензуванні дисертації виникли наступні **запитання** дискусійного характеру:

1. Чим пояснити пародонтопротективний ефект комплексу кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ за умов полінейропатій різного генезу?



2. Які провідні механізми залучені у розвиток пародонтального синдрому у тварин на тлі паклітаксел-індукованої полінейропатії?

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

У дисертаційній роботі Котвицької Аліни Анатоліївни 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 Котвицької А.А. та наявних за її темою публікацій академічного плагіату не виявлено. Текст дисертації є оригінальним (середня частка авторського тексту 80%), наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальноживаними фразами. Робота визнається самостійною і може бути допущена до захисту.

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

Дисертація Котвицької А.А. на тему: «Біохімічні механізми розвитку та корекції патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов нейропатії», 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 – встановлення ролі кокарбоксалази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ запобігати розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов полінейропатії індукованої стрептозоцином, паклітакселом та етанолом. Результати дисертації, основні положення та висновки мають важливе теоретичне та практичне значення для сучасної біології та медицини, насамперед для фахівців з біохімії.

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. № 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 в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

**Офіційний рецензент:**

завідувач кафедри біології

Полтавського державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

Галина ЄРОШЕНКО