



0442468393685588

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

КОТВИЦЬКА АЛІНА АНАТОЛІЇВНА

УДК: 616.31-018-06:616.833:577.1]-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА КОРЕКЦІЇ
ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЩУРІВ
ЗА УМОВ НЕЙРОПАТІЇ

Галузь знань: 09 – Біологія

Спеціальність: 091 – Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня *доктора філософії*

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. А. Котвицька

Науковий керівник:
НЕПОРАДА Каріне Степанівна
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2024



АНОТАЦІЯ

Котвицька А. А. Біохімічні механізми розвитку та корекції патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов нейропатії. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 – «Біологія». – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2024.

У дисертації розглянуто та вирішено наукове завдання, що полягає у з'ясуванні впливу діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії на розвиток патологічних змін у м'яких тканинах пародонта тварин і обґрунтуванні експериментальної терапії шляхом застосування комплексу тіамінпірофосфату, нікотинамїду, ціанокобаламіну та АТФ.

Досліди проведені на 104 білих нелінійних статевозрілих щурах обох статей масою 180-200 г згідно біоетичних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Директив Ради Європи 2010/63/EU (2010), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001-2019), що засвідчено комітетом з біоетики ПДМУ (протокол № 181 від 26.03.2020, № 225 від 21.03. 2024).

В роботі були використані 3 експериментальні моделі полінейропатій: паклітаксел-, стрептозоцин- та етанол-індукована. Хіміотоксичну полінейропатію у щурів моделювали інтраперитонеальною ін'єкцією паклітакселу (виробник Актавіс Італія; 100мг/16,7мл, серія 5GN5122) у дозі 2 мг/кг в дні 0, 2, 4 і 7.

Для моделювання діабетичної полінейропатії вводили стрептозоцин (Streptozocin, «Sigma», США) інтраперитонеально 65 мг/кг. Для підтвердження наявності цукрового діабету, перед моделюванням патології, на 14-й та 28-й день експерименту у щурів вимірювали рівень глюкози в крові



за допомогою глюкометра Free Style Optium XEMV036-P0270 і тест-смужки Free Style Optium H. Кров для дослідження відбирали внутрішньовенним катетером із хвостової вени. На 30-й день дослідження проводили глюкозотолерантний тест для підтвердження розвитку цукрового діабету у щурів.

Для моделювання алкогольної полінейропатії тваринам протягом 72 днів вводили етанол зростаючої концентрації за допомогою ендогастального зонду 1-24 дні – 11,8%; 25-48 – 23,6%; 49-72 дні – 37%.

Для підтвердження розвитку периферичної полінейропатії застосовували тензоалгометричний метод Randall-Selitto реєструючи поріг больової чутливості, який визначали надавлюванням на задню лапку використовуючи металеву циліндричну насадку площею 0,5 см². Показником больового порогу був тиск, зафіксований у момент вираженої больової реакції тварини (писк або висмикування лапи). Тиск сприймався тензочутливим елементом, перетворювався на електричний сигнал, потім оброблявся і відображався у графічному і цифровому вигляді на моніторі комп'ютера. Середнє значення порогу больової чутливості, визначене перед початком моделювання нейропатії, брали за 100%.

Після підтвердження розвитку полінейропатії тваринам вводили препарат Кокарніт (World Medicine) внутрішньом'язово протягом 9 днів із розрахунку 1мг/кг, розчинений у 0,5% лідокаїну гідрохлориду. До складу препарату входить 20 мг нікотинаміду, 50 мг кокарбоксілази, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату. Тварин з експерименту виводили шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом. Тіопентал натрію («ARTERIUM», Україна) вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мг/кг.

Виявлено, що периферичні полінейропатії у тварин, які моделювали шляхом введення паклітакселу, стрептозоцину та етанолу, викликають розвиток патологічних змін у тканинах пародонта, зокрема, підвищений катаболізм глікокон'югатів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини,



розвиток карбонільно-оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторний дисбаланс.

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 раза, 2,1 раза та 1,5 раза відповідно порівняно з групами тварин, яким моделювали нейропатію без корекції, та його відновлення майже до початкового рівня.

Комплекс нейротропних вітамінів кокарбоксилази, ніацину, ціанокобаламіну та АТФ запобігає розвитку оксидативного стресу ефективно захищає мембрани клітин від токсичного впливу активних форм кисню та сприяє інгібуванню процесів перекисного окиснення ліпідів у щурів за умов моделювання діабетичної та хіміотоксичної полінейропатії про що свідчить вірогідне зменшення дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та Шиффових основ в сироватці крові на тлі нормалізації антирадикального захисту.

Введення комплексу кокарбоксилази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ попереджає розвиток патологічних змін у тканинах пародонта тварин, яким моделювали діабетичну, хіміотоксичну та алкогольну полінейропатію, шляхом запобігання деполімеризації фукопротеїдів, про що свідчить вірогідне зменшення метилпентози не зв'язаної з білком у 1,3 раза, у 1,4 раза та 1,3 раза, та протеогліканів, що підтверджується достовірним зменшенням вмісту ГАГ сполучної тканини пародонта у 1,3 раза, у 2 рази та 2,2 раза відповідно.

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

Таким чином, використання нейротропних вітамінів та АТФ є перспективною стратегією метаболічної корекції змін у тканинах пародонта за



умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії. Вищевказане підтверджує практичне значення результатів цього дослідження.

Ключові слова: ясна, пародонт, нейропатія, пародонтит, періодонтит, стрептозоцин, паклітаксел, етанол, оксидативний стрес, активні форми кисню, антиоксидантні ферменти, сполучна тканина, вітаміни, щури.

SUMMARY

Kotvytska A. A. Biochemical mechanisms of pathological changes and their correction in rat periodontal tissues under neuropathy conditions. Qualification research work (manuscript).

Dissertation for the Doctor of Philosophy Degree, the Field of knowledge 09 “Biology”, Speciality 091 – Biology. – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2024.

This dissertation addresses and solves the scientific problem of determining the impact of diabetic, chemotoxic, and alcoholic polyneuropathy on the development of pathological changes in the soft periodontal tissues in animals (gums, periodontium), as well as substantiates experimental therapy by using the complex of thiamine, nicotinamide, cobalamin, and ATP.

The experiments were conducted on 104 sexually mature white non-linear rats of both sexes, weighing 180–200 g, in accordance with the bioethical principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), European Council Directives 2010/63/EU (2010), the Law of Ukraine “On Protection of Animals from Cruelty” (No. 3447-IV of 21.02.2006, Art. 26), and “General Ethical Principles of Animal Experiments” (Kyiv, 2001–2019) that was approved by the PSMU Bioethics Committee (Protocol № 181 of 26.03.2020, № 225 of 21. 05.2024).

Three experimental models of polyneuropathy were used in this study: paclitaxel-induced, streptozotocin-induced, and ethanol-induced. Chemotoxic polyneuropathy was induced in rats by intraperitoneal injection of paclitaxel



(Actavis Italy; 100 mg/16.7 ml, series 5GN5122) in a dose of 2 mg/kg on days 0, 2, 4, and 7.

To model diabetic polyneuropathy, streptozotocin (Sigma, USA) was administered intraperitoneally at a dose of 65 mg/kg. Diabetes mellitus was confirmed by measuring blood glucose levels in the rats prior to pathology induction and on days 14 and 28 of the experiment, using a Free Style Optium XEMV036-P0270 glucometer and Free Style Optium H test strips. Blood for the study was taken from the tail vein with an intravenous catheter. A glucose tolerance test was conducted on day 30 to further confirm the development of diabetes mellitus.

To model alcoholic polyneuropathy, ethanol was administered to the animals via an endogastric tube in increasing concentrations over a 72-day period: 11.8% for days 1–24, 23.6% for days 25–48, and 37% for days 49–72.

The Randall-Selitto tensoalgotometric method was used to confirm the development of polyneuropathy. An analgesimeter measured the pain sensitivity threshold (PST) by applying pressure to the hind leg. A metal cylindrical nozzle with a surface area of 0.5 cm² was employed, with the pain threshold defined as the pressure at which the animal exhibited a clear pain response (such as squealing or withdrawing the paw). The pressure was recorded by a strain gauge, converted into an electrical signal, and processed for graphical and digital display on a computer monitor. The average pain sensitivity threshold, measured prior to the induction of neuropathy, was set as the baseline at 100%.

Following the confirmation of polyneuropathy, animals were administered Cocarnit (World Medicine) intramuscularly for nine days in a dose of 1 mg/kg dissolved in 0.5% lidocaine hydrochloride. Cocarnit contains 20 mg of nicotinamide, 50 mg of cocarboxylase, 500 µg of cyanocobalamin, and 10 mg of dinitriphosphate adenosine trihydrate. Animals were euthanized via exsanguination under thiopental anesthesia. Sodium thiopental (ARTERIUM, Ukraine) was administered intraperitoneally in a dose of 50 mg/kg.

This study has demonstrated that peripheral polyneuropathies induced by paclitaxel, streptozotocin, and ethanol can lead to the development of pathological



changes in the periodontal tissues, in particular, increased catabolism of glycoconjugates in the extracellular matrix of connective tissue, the development of carbonyl-oxidative stress, and a proteinase-inhibitor imbalance.

The complex of neurotrophic vitamins cocarboxylase, niacin, cyanocobalamin, and ATP prevents the development of oxidative stress, effectively protects cell membranes from the toxic effects of reactive oxygen species and helps inhibit the processes of lipid peroxidation in rats under conditions of diabetic and chemotoxic polyneuropathy modeling, as evidenced by a significant decrease in diene conjugates, TBA-active products, and Schiff bases in the blood serum under the normalization of the antiradical defense system

The administration of cocarboxylase, nicotinamide, cyanocobalamin, and ATP prevents the development of the pathological alterations in periodontal syndrome in these animal models of diabetic, chemotoxic and alcoholic polyneuropathies by preventing the depolymerisation of fucoproteins, as evidenced by a significant decrease in non-protein-bound methylpentose in 1.3 times, 1.4 times and 1.3 times, and proteoglycans that is confirmed by a significant decrease in the GAG content in periodontal connective tissue in 1.3 times, 2 times, and 2.2 times, respectively.

The administration of cocarboxylase, nicotinamide, cyanocobalamin, and ATP following the induction of diabetic, chemotoxic, and alcoholic polyneuropathy reduces carbonyl-oxidative stress in periodontal tissues and restores the proteinase-inhibitor balance.

Thus, the use of neurotropic vitamins and ATP presents a promising approach for the metabolic correction of changes in periodontal tissues associated with diabetic, chemotoxic, and alcoholic polyneuropathies. These findings underscore the practical significance of the results obtained in this study.

Key words: gums, periodontium, neuropathy, periodontitis, streptozocin, paclitaxel, ethanol, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidant enzymes, connective tissue, vitamins, rats.



**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Котвицька АА, Криворучко ТД, Непорада КС, Береговий СМ. Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов стрептозоцин-індукованої діабетичної нейропатії. МСCh. 2021 Dec. 14;(3):36-41. <http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/12579> (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: Т.Д. Криворучко – біохімічні методи дослідження; проф. К. С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; С. М. Береговий – дизайн дослідження).

2. Kotvytska AA, Kryvoruchko TD, Naporada KS, Berehovyi SM. Correction of metabolic disorders in parodontal tissues of rats caused by streptozocinin-induced diabetic neuropathy. Bull Probl Biol Med. 2022;1(1):132-5. <http://vpbim.com.ua/uk/knowledgebase/korekcziya-metabolichnyh-porushen-u-tkanynah-parodonta-shhuriv-sprychynenyh-streptozoczynindukovanoyu-diabetychnoyu-nejropatiyeu/> (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: Т.Д. Криворучко – біохімічні методи дослідження; проф. К. С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; С. М. Береговий – дизайн дослідження).

3. Котвицька АА, Криворучко ТД, Непорада КС, Береговий СМ. Експериментальне обґрунтування ефективності Кокарніту для корекції порушень у тканинах пародонта щурів за умов алкогольної нейропатії. ЕСРВ 2022, 94(1): 31–37. <http://espb.org.ua/archive/94/1/31> (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, статистична обробка даних літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: Т.Д. Криворучко – біохімічні методи



дослідження; проф. К. С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; С. М. Береговий – дизайн дослідження).

4. Kotvytska AA, Tykhonovych KV, Kryvoruchko TD, Beregovyi SM, Naporada KS. The state of periodontal tissues in rats against the background of their long-term alcoholization. *Fiziolohichniy*. 11 берез. 2022;68(2):23-8. <http://fz.kiev.ua/index.php?abs=1896> (Scopus) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: К. В. Тихонович – статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті; Т.Д. Криворучко – біохімічні методи дослідження; С. М. Береговий – дизайн дослідження; проф. К. С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

5. Kotvytska AA, Tykhonovych KV, Kryvoruchko TD, Naporada KS, Beregovyi SM. Paclitaxel-induced neuropathy induces changes in oral cavity organs of rats. *Regul. Mech. Biosyst.* 2023Feb.7;14(1):102-5. <http://medicine.dp.ua/index.php/med/article/view/862> (Scopus) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження м'яких тканин пародонта, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: К. В. Тихонович – біохімічні методи дослідження слинних залоз, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті, Т.Д. Криворучко – біохімічні методи дослідження; С. М. Береговий – дизайн дослідження; проф. К. С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

6. Tykhonovych KV, KotvytskaAA, Beregovyi SM, NaporadaKS. Development of pathological changes in the oral cavity organs of animals under conditions of polyneuropathies of different genesis. *Med. and Ecol. probl.*2023Dec.29;27(5-6):31-4.

<http://ecomeditjournal.org/index.php/journal/article/view/287> (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження крові та м'яких тканин пародонта, статистична обробка даних,



літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: К. В. Тихонович – біохімічні методи дослідження крові та слинних залоз, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті; С. М. Береговий – дизайн дослідження; проф. К. С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Котвицька АА, Тихонович КВ, Криворучко ТД, Берегова ТВ, Непорада КС, Береговий СМ. Вплив токсичної нейропатії на протеїназно-інгібіторний потенціал в органах порожнини рота щурів: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України», м. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, Україна, 13 – 15 травня 2020 р. – Т.1. – С. 120 – 121.

2. Котвицька АА, Тихонович КВ, Криворучко ТД, Берегова ТВ, Непорада КС, Береговий СМ. Експериментальна корекція змін протеїназно-інгібіторного потенціалу органів порожнини рота щурів за умов токсичної нейропатії: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації», м. Харків: Вид-во НФаУ, Україна, 15 травня 2020 р.– С.113 – 114.

3. Котвицька АА, Тихонович КВ, Криворучко ТД, Непорада КС. Зміни активності про- та антиоксидантної системи в органах порожнини рота щурів за умов токсичної нейропатії: матеріали XII Науково-практичної конференції присвяченої засновникам кафедри патофізіології ТДМІ проф. Бергеру Е.Н. і проф. Марковій О.О., II Галицькі читання «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», м. Тернопіль, Україна, 29 – 30 жовтня 2020 р. – С. 58 – 59.

4. Довгополий ОО, Котвицька АА. Вплив хронічної дії етанолу та Кокарніту на тканини пародонта щурів: матеріали XXV Міжнародного



медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, Україна, 12 - 14 квітня 2021 р. — С. 280.

5. Котвицька АА, Тихонович КВ, Криворучко ТД, Непорада КС, Береговий СМ. Вплив хронічної дії етанолу на органи порожнини рота щурів: матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої 140-річчю з дня народження академіка О. О. Богомольця «42 наукові читання імені О. О. Богомольця», м. Київ, Україна, 24 травня 2021 р. — С. 65 – 66.

6. Котвицька АА, Криворучко ТД, Непорада КС. Корекція порушень метаболічних процесів у тканинах пародонта щурів за умов діабетичної нейропатії: матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)», м. Полтава, Україна, 8 жовтня 2021 р. – С. 83 – 84

7. Котвицька АА, Криворучко ТД, Непорада КС. Вплив корекції на протеїназно-інгібіторний потенціал м'яких тканин пародонта щурів за умов діабетичної нейропатії: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини», м. Полтава, Україна, 21-22 жовтня 2021 р. – С. 118–119.

8. Котвицька АА, Криворучко ТД, Непорада КС. Розвиток та корекція патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов токсичної нейропатії: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2022», м. Полтава, Україна, 2 грудня 2022 р. – С. 39–40.

9. Котвицька АА. Обґрунтування експериментальної корекції патологічних змін у м'яких тканинах пародонта щурів за умов токсичної полінейропатії: доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора О. В. Катрушова «Досягнення експериментальної та клінічної медицини», м. Полтава, Україна, 19 травня 2023 р.



10. Котвицька АА, Тихонович КВ, Непорада КС. Діабетична нейропатія викликає розвиток патологічних змін в органах порожнини рота щурів: матеріали науково-практичної конференції для лікарів Харківського регіону у рамках реалізації науково-освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань», м. Харків, Україна, 4 липня 2024 р. – С. 58–60.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Непорада КС, Котвицька АА, Тихонович КВ. Технологія корекції патологічних змін у слинних залозах щурів за умов діабетичної нейропатії: Реєстраційна картка технології № 0623U000099; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 04.05.2023.

2. Непорада КС, Котвицька АА, Тихонович КВ, Довгополий ОО. Технологія способу корекції токсичної нейропатії у тварин: Реєстраційна картка технології № 0623U000033; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 06.02.2023.

3. Непорада КС, Котвицька АА, Тихонович КВ. Технологія корекції пародонтального синдрому у щурів за умов діабетичної нейропатії: Реєстраційна картка технології № 0623U000098; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 04.05.2023.



ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ (Сучасні погляди на механізми розвитку патологічних змін в організмі, зокрема, органів порожнини рота за умов полінейропатій різного генезу та принципи їх профілактики і лікування).....	26
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1. Експериментальні моделі полінейропатій та розподіл тварин на групи...	52
2.2. Біохімічні методи дослідження сироватки крові щурів за умов полінейропатії.....	55
2.3. Біохімічні методи дослідження гомогенату м'яких тканин пародонта щурів за умов полінейропатії.....	61
2.4. Математико-статистичні методи.....	63
РОЗДІЛ III. ВПЛИВ ПОЛІНЕЙРОПАТІЙ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ НА ПОКАЗНИКИ КРОВІ ТА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ.....	65
3.1. Біохімічні показники сироватки крові тварин за умов паклітаксел- та стрептозоцин-індукованої полінейропатії	66
3.2. Вплив паклітаксел-, етанол- та стрептозоцин-індукованої полінейропатії на тканини пародонта тварин.....	78
РОЗДІЛ IV. ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ КОКАРБОКСИЛАЗИ, НІКОТИНАМІДУ, ЦІАНОКОБАЛАМІНУ, АТФ НА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ПАКЛІТАКСЕЛ-, СТРЕПТОЗОЦИН- ТА ЕТАНОЛ-ІНДУКОВАНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ.....	89
4.1. Вплив комплексу нейротропних вітамінів та АТФ на поріг больової чутливості у тварин за умов моделювання полінейропатії різного генезу.....	92



4.2. Вплив комплексу кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну, АТФ на біохімічні показники сироватки крові тварин за умов паклітаксел- та стрептозоцин-індукованої полінейропатії.....	93
4.3. Вплив комплексу кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну, АТФ на тканини пародонта щурів за умов паклітаксел-, стрептозоцин- та етанол-індукованої полінейропатії	104
РОЗДІЛ V. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	115
ВИСНОВКИ.....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	135
ДОДАТКИ.....	158



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ГАГ – глікозаміноглікани
СОД – супероксиддисмутаза
АТФ – аденозинтрифосфорна кислота
ІХПН – індукована хіміотерапією периферична нейропатія
ДСГ – дорсальні спинномозкові ганглії
АФК – активні форми кисню
NF- κ B – ядерний фактор транскрипції κ B
IL – інтерлейкіни
MCP-1 – моноцитарний хемоаттрактантний білок
TNF- α – фактор некрозу пухлин
АДГ – алкогольдегідрогеназа
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
ІФР – інсуліноподібний фактор росту
ЦНС – центральна нервова система
ПНС – периферична нервова ситема
ЦД – цукровий діабет
КПГ – кінцеві продукти глікації
RAGE – рецептори до КПГ
АлДГ – альдегіддегідрогеназа
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
ДПН – діабетична полінейропатія
ОМБ – окисно-модифіковані білки
ТБК-реактанти – реактанти тіобарбітурової кислоти
ДНФГ – динітрофенілгідразин
ТХО – трихлороцтова кислота
SH-групи – сульфгідрильні групи
ПБЧ – поріг больової чутливості
ВР – вільні радикали



0442468393685588

МДА – малоновий діальдегід

ДК – дієнові кон'югати

GSSG – окислений глутатіон

GSH – відновлений глутатіон

MCM – молекули середньої маси

ММП – матриксні металопротеїнази

ТІМП – тканинні інгібітори металопротеїназ

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЕПР – ендоплазматична сітка

ПК С – протеїнкіназа С

ТПФ – тіамініпрофосфат

ЕТЛ – електронно-транспортний ланцюг

НАД⁺ – нікотинамідаденіндинкклеотид окислений

НАДН⁺ – нікотинамідаденіндинкклеотид відновлений

НАДФ – нікотинамідаденіндинкклеотид фосфат

ФАДН₂ – флавінаденіндинуклеотид відновлений



ВСТУП

Актуальність теми. Полінейропатії є генералізованими розладами периферичної нервової системи багатофакторної етіології з варіативними та різноманітними проявами [1]. Особливо часто зустрічаються периферичні полінейропатії як ускладнення цукрового діабету, наслідки тривалого зловживання алкоголем та нейротоксичності на тлі хіміотерапії онкологічних захворювань; перші дві причини відповідають за 75% усіх периферичних полінейропатій. Всесвітньо визнано, що звичне вживання алкогольних напоїв збільшує ризик розвитку серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань, злоякісних новоутворень та алкогольної хвороби печінки. Щодо зв'язку між стоматологічними захворюваннями та впливом етанолу, за оцінками ВООЗ, вживання алкоголю вважається причиною раку ротової порожнини та глотки. Алкогольна полінейропатія розвивається, за даними різних авторів, у 13 – 30% осіб, що страждають від алкогольної залежності, приводячи до стійкої інвалідизації. У той же час латентні безсимптомні форми алкогольної полінейропатії при проведенні комплексного дослідження виявляються у 97 – 100% хворих, що хронічно зловживають алкоголем.

Цукровий діабет досяг масштабів епідемії у всьому світі. За оцінками Міжнародної федерації діабету поширеність з 425 мільйонів людей у світі в 2017 році зростає до 628 мільйонів до 2045 року. Діабетична полінейропатія – одне з найчастіших ускладнень цукрового діабету, що призводить до цілого ряду станів, що знижують працездатність та загрожують життю хворих. Приблизно 95% людей з цукровим діабетом мають захворювання тканин пародонта, через це кожен п'ятий випадок повної втрати зубів пов'язаний з ускладненнями цукрового діабету. У 50% хворих на цукровий діабет 2 типу та у 20% хворих на цукровий діабет 1 типу розвивається діабетична нейропатія [2]. Поширеність діабетичної нейропатії у вперше виявлених хворих з цукровим діабетом становить 8 %, сягаючи понад 50% у тих, хто має тривалий перебіг захворювання [3]. Діабетична нейропатія відноситься до



найрозповсюджених ускладнень цукрового діабету, яка вражає, головним чином, сенсорні та вегетативні аксони, а також поступово, меншою мірою, моторні аксони. Спочатку пошкоджуються найдовші сенсорні аксони, тому прояви спочатку дистальні, розвиваючись до проксимальних. Шлунково-кишкова вегетативна нейропатія зазвичай є діагнозом виключення через складність оцінки функції шлунково-кишкового тракту у людей та вражає до 75% хворих із цукровим діабетом [4]. Причиною розвитку діабетичної периферичної нейропатії вважають ангіопатії, глікозилювання білків нейронів і мієлінових оболонок, гіперосмолярне пошкодження шванівських клітин та інше. В результаті в периферичних нервах відбувається витончення і склероз епіневрію, демієлінізація, набряк і дистрофія нервових волокон з наявністю гліальної клітинної реакції. Таким чином, патогенез ушкодження клітин при розвитку діабетичної нейропатії складається з неферментативного спонтанного глікозилювання білків, ферментативного глікозилювання з накопиченням в клітинах і міжклітинній речовині глікокон'югатів, протеогліканів, глікопротеїдів; виникнення внутрішньоклітинної гіперосмолярності за рахунок посилення активації поліолового шляху утворення сорбітолу та фруктози; розвиток оксидативного стресу та ін.

Індукована хіміотерапією нейропатія – найчастіший неврологічний побічний ефект протипухлинної терапії з використанням цитостатичних препаратів, таких як похідні платини, алкалоїди, таксани, інгібітори протеасом, а також сучасної терапії на основі антитіл [1, 5]. Через зростання онкологічних захворювань і більш високі показники довготривалого виживання, захворюваність на індуковану хіміотерапією нейропатію збільшується. Нейротоксичність є одним зі специфічних системних ускладнень хіміотерапії, яка впливає як на якість життя онкологічних хворих, так і на можливість проведення життєво важливого протипухлинного лікування [6]. Нейротоксичність залежить від обсягу індивідуальної дози, сукупної загальної дози та тривалості хіміотерапії. Периферична полінейропатія – найчастіший прояв нейротоксичності. В основі її розвитку



лежить пошкодження периферичних моторних, сенсорних і автономних нейронів, що клінічно проявляється різними сенсорними (парестезії, оніміння, біль), руховими (м'язова слабкість, парези), вегетативними (порушення моторики шлунково-кишкового тракту, аритмії) порушеннями, а також розвитком нейропатичного болю. Паклітаксел широко використовується для лікування раку молочної залози, яєчників, легень та ін. Таксани, а саме, паклітаксел, є алкалоїдом дитерпена, які зв'язують і сприяють стабілізації полімеризації мікротрубочок взаємодіючи зі специфічним сайтом на β -тубуліні [7], що запобігає деполімеризації мікротрубочок та індукує апоптоз у проліферуючих клітинах завдяки стабілізації мітотичного веретена. Внаслідок цього розвивається нездатність клітини деконструювати мітотичне веретено під час мітозу, що призводить до припинення клітинного циклу з зупинкою у фазі G2/M [8]. Метааналіз показав, що спричинена паклітакселом периферична полінейропатія вражає від 44% до 98% пацієнтів [9]. Провідними механізмами, що відповідають за розвиток периферичної нейропатії, спричиненої хіміотерапією, є мітохондріальна дисфункція, стрес ендоплазматичного ретикулуму, оксидативний стрес, ушкодження ДНК, порушення аксонального транспорту та ремоделювання іонних каналів у периферичних нервах [10].

Незважаючи на те, що вивченню механізмів розвитку діабетичної, токсичної та алкогольної полінейропатії присвячено багато досліджень, а їх вплив на розвиток патологічних змін у тканинах пародонта взагалі не досліджений, актуальним та своєчасним є з'ясування патогенезу його розвитку та можливість обґрунтування адекватної патогенетичної корекції. Тому, актуальним є комплексне вивчення больової чутливості, біохімічних параметрів розвитку діабетичної, токсичної та алкогольної полінейропатії у щурів в динаміці розвитку ушкодження тканин пародонта.

Для успішної профілактики та лікування нейропатій різного генезу надають перевагу засобам патогенетичної спрямованості, що полягає в призначенні антиоксидантів і комплексних метаболічних препаратів.



На наш погляд, перспективним для корекції пародонтального синдрому у тварин за умов діабетичної, токсичної та алкогольної нейропатії є використання комплексного метаболічного препарату «Кокарніт», який являє собою раціонально підібраний комплекс вітамінів з нейротропною дією та макроергом: нікотинамід 20 мг, кокарбоксілаза 50 мг, ціанокобаламін 0,5 мг, динатрія аденозин трифосфат тригідрат 10 мг.

У зв'язку з наведеним, актуальним є дослідження механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов діабетичної, токсичної, алкогольної полінейропатії та патогенетичної корекції цих наслідків за допомогою використання комплексного метаболічного препарату.

Мета дослідження: на підставі вивчення біохімічних механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії обґрунтувати ефективність використання комплексу тіамінпірофосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ для корекції їх наслідків.

У відповідності з метою роботи були поставлені наступні **завдання дослідження:**

1. Проаналізувати поріг больової чутливості у тварин тензоалгометричним методом за умов введення стрептозоцину, паклітакселу, етанолу та комплексу тіамінпірофосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ.
2. Дослідити біомаркери деполімеризації екстрацелюлярних глікокон'югатів сполучної тканини пародонта за умов діабетичної, токсичної, алкогольної полінейропатії та введення комплексу тіамінпірофосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ.
3. Дослідити стан перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації протеїнів, антиоксидантної системи у тканинах пародонта за умов діабетичної, токсичної та алкогольної полінейропатії та введення комплексу тіамінпірофосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ.



4. Оцінити розвиток оксидативного стресу у сироватці крові тварин за умов діабетичної, хіміотоксичної полінейропатії та введення комплексу тіамінпірофосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ.
5. Проаналізувати протеїназно-інгібіторний потенціал тканин пародонта за умов стрептозоцин-, паклітаксел- та етанол-індукованої нейропатії та введення комплексу тіамінпірофосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ.

Об'єкт дослідження: механізми ушкодження тканин пародонта у щурів за умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії.

Предмет дослідження: зміни біохімічних показників у сироватці крові, тканинах пародонта щурів, порогу больової чутливості за умов введення комплексу вітамінів та АТФ на тлі діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії.

Методи дослідження: *експериментальні* (моделювання діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії шляхом введення стрептозоцину, паклітакселу та етанолу), *біохімічні* (в сироватці крові визначали рівень загальних, білок-зв'язаних та небілкових сульфгідрильних груп, вміст окисно-модифікованих білків, активність супероксиддисмутази та каталази, вміст дієнових кон'югатів, ТБК-активних речовин та шифових основ, активність глутатіонової антиоксидантної системи (вміст окисленого та відновленого глутатіону, активність глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази, глутатіонредуктази); в тканинах пародонта визначали активність каталази, загальну протеолітичну та загальну антитриптичну активність, вміст ТБК-реактивних, молекул середньої маси, окисно-модифікованих протеїнів, вміст вільної фукози та глікозаміногліканів), *фізіологічні* (оцінка порогу больової чутливості тензоалгометричним методом) та *математико-статистичні*.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

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.).

Наукова новизна одержаних результатів.

Доповнено наукові дані про механізми розвитку діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії. 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 збільшується вміст ГАГ та вільної фукози не зв'язаної з білками порівняно з цими показниками у контрольних тварин, що є свідченням того, що полінейропатії різного генезу спричиняють підвищений катаболізм біополімерів естрацелюлярного матриксу сполучної тканини пародонта щурів. Паклітаксел-, стрептозоцин- та етаноліндуковані полінейропатії викликають зміни протеїназно-інгібіторного балансу у м'яких тканинах пародонта щурів за компенсаторним типом. Усі три види полінейропатій супроводжуються розвитком карбонільно-оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта щурів, про що свідчить вірогідне збільшення вмісту окисно-модифікованих білків та вмісту ТБК-реактантів порівняно з цими показниками у інтактних тварин.

Вперше обґрунтована ефективність комплексного метаболічного препарату нейротропних вітамінів та макроергу попереджати розвиток патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії. Використання комплексу



нейротропних вітамінів та АТФ нормалізувало нервову провідність, про що свідчить зростання порогу больової чутливості за умов діабетичної, токсичної та алкогольної полінейропатії. Комплекс кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ зменшує розвиток окисдативного стресу у щурів за умов моделювання діабетичної, хіміотоксичної полінейропатії про що свідчить вірогідне зменшення дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та основ Шиффа в сироватці крові на тлі нормалізації антирадикального захисту.

Вперше встановлено, що введення комплексу вітамінів та АТФ вірогідно зменшувало деполімеризацію глікокон'югатів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини пародонта за умов паклітаксел-, стрептозоцин- та етаноліндукованої полінейропатії, про що свідчить зменшення вмісту вільної фукози та ГАГ. Комплекс нейротропних вітамінів та АТФ попереджав розвиток карбонільно-оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта щурів за умов діабетичної, токсичної та алкогольної полінейропатії, про що свідчить вірогідне зменшення вмісту окисно-модифікованих білків та вмісту ТБК-реактантів порівняно з цими показниками у тварин, яким моделювали нейропатії без корекції.

Практичне значення одержаних результатів.

Одержані результати доповнюють уявлення про патогенез діабетичної, токсичної, алкогольної полінейропатії та механізм їх впливу на органи порожнини рота, зокрема, тканини пародонта. Окремі положення дисертаційної роботи та методи досліджень можуть бути впроваджені у навчальний процес на біологічних факультетах університетів та медичних вишів при вивченні відповідних тем та розробці спецкурсів з вивчення клінічної біохімії органів порожнини рота.

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 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.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літератури, проведення експериментів, статистична обробка даних та написання дисертації виконані здобувачем самостійно. Планування напрямків досліджень, обговорення отриманих результатів, формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника д.мед.н., проф. Непоради К.С. Біохімічні дослідження сироватки крові тварин здійснені разом з Тихонович К.В. В обговоренні результатів дослідження брали участь співавтори наукових публікацій. Автор висловлює вдячність, особливо, д.біол.н., проф. Береговій Т.В., всім колегам за надану допомогу та їх участь відмічена у спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на: VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (м. Одеса, 13 – 15 травня 2020 р.); II Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (15 травня 2020 р.); XII Науково-практичній конференції присвяченій засновникам кафедри патофізіології ТДМУ проф. Бергеру Е.Н. і проф. Марковій О.О. II Галицькі читання «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 29 – 30 жовтня 2020 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «42 наукові читання імені О. О. Богомольця» присвяченій 140-річчю з дня народження академіка О. О.



Богомольця (м. Київ, 24 травня 2021 року); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (м. Полтава, 21-22 жовтня 2021 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2022» (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» м. (Полтава, 19 травня 2023р.); засіданнях Полтавського відділення Українського біохімічного товариства (м. Полтава, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024 роках); науково-практичній конференції «XXIII читання ім. В. В. Підвисоцького» (м. Одеса, 16-17 травня 2024р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань» (м. Харків, 4 липня 2024р.); ІХ Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (м. Івано-Франківськ, 19-21 вересня 2024р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 19 наукових робіт, 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.

Структура та обсяг 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.



РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Сучасні погляди на механізми розвитку патологічних змін в організмі, зокрема органів порожнини рота, за умов полінейропатій різного генезу та принципи їх профілактики і лікування

Полінейропатія – актуальна проблема сучасної медицини, враховуючи її етіологічний зв'язок з багатьма соматичними захворюваннями. Периферична полінейропатія – це ураження периферичної нервової системи, де страждають тіла нейронів, корінці спинномозкових нервів, нервові стовбури чи термінальні волокна, що можуть бути викликані рядом чинників, зокрема, судинного генезу, запального характеру, метаболічних порушень, онкологічних процесів, неконтрольованого застосування медикаментозного лікування. Основною функцією периферичних нервів є передача сенсорної та рухової інформації еферентним органам [11], тому пошкодження цих нервів може призвести як до сенсорного, так і до моторного дефіциту.

Причини периферичної полінейропатії дуже різноманітні і варіативні. Найбільш поширеними ідентифікованими причинами периферичної нейропатії є вплив токсинів, надмірне вживання алкоголю, цукровий діабет, здавлення або пошкодження нерва, спадкові захворювання та нераціональне харчування [12].

Онкологічні захворювання залишаються основною причиною смертності в усьому світі, за оцінками, у 2020 році зареєстровано 19,3 мільйона нових випадків і 10 мільйонів смертей від наслідків неопластичного синдрому [13].

Вплив нейротоксичних хіміотерапевтичних препаратів, часто призводить до патологічного стану, який широко відомий як індукована хіміотерапією периферична нейропатія.



Індуковані хіміотерапією периферичні нейропатії (ІХПН) у хворих на рак найчастіше зумовлені нейротоксичними хіміотерапевтичними засобами; рідше вони виникають як паранеопластичні, імунно-опосередковані або неопластичні нейропатії [14]. ІХПН часто є болісним, обмежуючим дозу побічним ефектом, який, ймовірно, збільшиться у поширеності через прогрес, досягнутий у виживанні онкологічних хворих [1]. ІХПН розвивається невдовзі після початку захворювання і продовжується під час хіміотерапевтичного лікування. Симптоми є дозозалежними, тобто прогресують і погіршуються при продовженні лікування [15]. Це в кінцевому підсумку може призвести до передчасного припинення або зниження доз лікування, що потенційно може вплинути на загальну виживаність.

ІХПН – загальна клінічна проблема; приблизно 30–40% пацієнтів, які отримують хіміотерапію, мають це ускладнення, яке призводить до зменшення ефективної дози лікування або його припинення. Кілька класичних хіміопрепаратів (платина, алкалоїди, таксани) є добре відомими причинами ІХПН. Нові агенти також індують цей побічний ефект, незважаючи на різні механізми більш цілеспрямованої клітинної дії [1].

ІХПН – найчастіший неврологічний побічний ефект протипухлинної терапії з використанням цитостатичних препаратів, таких як похідні платини, алкалоїди, таксани, інгібітори протеасом, а також сучасна терапія на основі антитіл, деякі з цих препаратів також виявляють сильний несприятливий вплив на непроліферуючі здорові клітини, зокрема, нейрони [16]. Через зростання онкологічних захворювань і більш високі показники довготривалого виживання, захворюваність на ІХПН збільшується, за різних джерел повідомляється про 10% – 90% або 30% – 40%. ІХПН, як правило, починається з симптомів зниження чутливості і болі протягом перших 2 місяців терапії, що може стабілізуватися або зникнути після припинення лікування [17, 18].

Тоді як, наприклад, гострі нейротоксичні явища, зумовлені оксаліплатином, є оборотними у 60–80% пацієнтів протягом 2–3 днів



введення, стійкі структурні пошкодження периферичних нервів розвиваються в 73% випадків зі збільшенням тривалості лікування [17].

Нейротоксичність головним чином залежить від об'єму індивідуальної дози, загальної дози препарату та тривалості хіміотерапії. Пильний клінічний моніторинг та анамнез на наявність симптомів ІХПН, а також клінічне неврологічне обстеження, необхідні для корекції дози та інтервалу лікування або схеми лікування [5]. Високі кумулятивні дози цисплатину призводять до захворюваності на ІХПН до 70-100%, при більш традиційних нижчих дозах ІХПН становлять 12% [19].

Патофізіологія ІХПН досить складна, з безліччю факторів і процесів, що призводять до її розвитку, яка варіюється в залежності від різних класів хіміотерапевтичних препаратів. Добре відомо, що більші дози та кілька курсів лікування корелюють з більшою ймовірністю розвитку нейропатії у пацієнтів [11]. Крім того, пацієнти мають підвищений ризик розвитку ІХПН, якщо вони хворіють на цукровий діабет або вже мають периферичну нейропатію.

Основними механізмами, відповідальними за розвиток ІХПН, є мітохондріальна дисфункція та окислювальний стрес, пошкодження ДНК, порушення аксонального транспорту та ремоделювання іонних каналів у периферичних нервах [10, 20].

Таксани і алкалоїди барвінку діють на мікротрубочки, викликаючи їх дисфункцію. У той час як таксани гіперстабілізують мікротрубочки, алкалоїди барвінку перешкоджають полімеризації. Втрата нормально функціонуючих мікротрубочок порушує аксональний транспорт клітинних продуктів, що мають вирішальне значення для функції та структури аксонів [20].

Таксани (паклітаксел, доцетаксел, кабазитаксел) становлять клас протипухлинних препаратів, що діють на мікротрубочки, перешкоджаючи нормальній циклічності деполімеризації та реполімеризації мікротрубочок, що спричиняє порушення поділу ракових клітин і, як наслідок, призводить до їх загибелі. Паклітаксел широко використовується для лікування таких поширених видів раку, як рак молочної залози, яєчників та легень [21].



Таксани, а саме паклітаксел і доцетаксел, є алкалоїдами дитерпена, які зв'язують і сприяють полімеризації тубуліну [22]. Паклітаксел взаємодіє зі специфічним сайтом на β -тубуліні, що зв'язується, утвореною α -спіралями та β -ланцюгами, щоб запобігти деполімеризації мікротрубочок [23]; конформація таксолу в його місці зв'язування оптимізована як т-подібна структура зі структурною подібністю до частини петлі у субодиноці α -тубуліну. Це індукує апоптоз у проліферуючих клітинах завдяки стабілізації мітотичного веретена. Внаслідок цього нездатність клітини деконструювати мітотичне веретено під час мітозу призводить до припинення клітинного циклу з зупинкою у фазі G2/M [24]. Оскільки фази G2 та M є найбільш радіочутливими фазами клітинного циклу, паклітаксел також є потужним цитостатиком [21].

На сьогоднішній день паклітаксел і доцетаксел широко призначаються як протипухлинні засоби для широкого спектру злоякісних захворювань, включаючи рак легенів, рак молочної залози, рак передміхурової залози, саркому Капоші, плоскоклітинний рак голови та шиї, рак шлунку, рак стравоходу, рак сечового міхура та інші карциноми. Клінічно дуже активні, паклітаксел та доцетаксел мають кілька клінічних проблем, включаючи погану розчинність препарату, серйозні токсичності, що обмежують дозу, такі як мієлосупресія, периферична сенсорна нейропатія, алергічні реакції та можливий розвиток стійкості до лікарських засобів. Вони були схвалені Управлінням з контролю за продуктами та ліками для лікування різних типів раку, в тому числі раку яєчників, раку молочної залози, недрібноклітинного раку легень та раку простати [25].

Частота ІХПН викликаной таксанами може бути дуже високою і коливатися від 11 до 87%, причому найвищі показники для паклітакселу. Нейропатія, спричинена таксанами, зазвичай проявляється як сенсорна домінантна нейропатія, в основному вражає чутливі волокна малого діаметру, волокна A β і в меншій мірі A δ і C-волокна, проявляється зазвичай як парестезії, дизестезії, оніміння, зміна пропріоцепції та втрата чутливості



переважно в пальцях ніг і пальцях рук [26]; однак можуть з'являтися й інші локалізації, зокрема, обличчя. Симптоми можуть проявитися через декілька днів після початку лікування. Вони залежать від дози і, як правило, покращуються після припинення лікування. У деяких пацієнтів симптоми можуть тривати до 1–3 років після завершення терапії, а іноді можуть тривати протягом усього життя. Зв'язаний з білками паклітаксел, розроблений для зниження загальної токсичності, не дає зниженої захворюваності на ІХПН [27].

Механізми нейротоксичності таксанів є багатофакторними. Таксани викликають порушення функціонування мікротрубочок, що погіршує аксональний транспорт і призводить до дегенерації аксонів, зміни активності іонних каналів і підвищеної збудливості периферичних нейронів. Таксани також модифікують експресію та функцію Na^+/K^+ -іонних каналів, що призводить до підвищеної збудливості периферичних нейронів. Індуковане таксанами пошкодження мітохондрій сприяє збільшенню утворення активних форм кисню (АФК) [28, 29], які призводять до пошкодження ферментів, білків та ліпідів, а також порушення регуляції гомеостазу кальцію всередині нейронів, що індукує апоптичні процеси та демієлінізацію периферичних нервів. Ці процеси змінюють збудливість периферичних нейронів.

Активация мікроглії та астроцитів таксанами також призводить до активації імунних клітин та до вивільнення і збільшення концентрації прозапальних цитокінів, що призводить до сенсibiliзації ноціцепторів і підвищеної збудливості периферичних нейронів, що призводить до розвитку нейрозапалення [30].

Пошкодження мітохондрій, як у нейрональних, так і в інших клітинах, призводить до окисного стресу і утворення активних форм кисню, таких як гідроксильні радикали, гідроген пероксид, супероксид аніон радикал та синглетний кисень. Порушений аксональний транспорт основних клітинних компонентів та мРНК до дистальних відділів нейрональної частини через порушення структури мікротрубочок можуть мати значний вплив на розвиток



нейропатії. Збільшення рівня АФК були виявлені в сенсорних нейронах та спинному мозку. Вони викликають активацію апоптичних процесів, порушення клітинної структури та демієлінізацію, що призводять до порушення передачі сигналу та активації імунних процесів, включаючи збільшення продукування прозапальних цитокінів. Примітно, що паклітаксел може зв'язувати та активувати TLR4 на макрофагах, залучаючи сигнальні шляхи, які призводять до підвищеної експресії генів та вивільнення ядерного фактора-кВ, ініціюючи запальні та цитокінові каскади [31], підвищується вміст медіаторів запалення ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, моноцитарного хемоаттрактантного білка-1. Крім того, спостерігається підвищена експресія маркерів стресу та запалення у клітинах Шванна та поперекових нейронах дорсальних гангліїв [32]. Вищезазначені механізми можуть спричинити подальше пошкодження мітохондрій: набряк, вакуолізація та втрата структури мітохондрій були доведені в ряді досліджень з паклітакселом.

Пряме пошкодження периферичних нервів, втрата нейрональних волокон та демієлінізація були доведені в різних дослідженнях. Порушення мікротрубочок, порушення аксонального транспорту основних клітинних компонентів викликає дегенерацію сегментів дистальних відділів нерва (дегенерація Валлера) та реконструкцію мембран аксонів. Вченими доведено зменшення кількості внутрішньоепідермальних волокон у моделі індукованої паклітакселом нейропатії у гризунів, а також описано порушення іннервації рогівки у щурів. Цитокіни та хемокіни також можуть відігравати значну роль у дегенерації аксонів реалізуючи нейрозапалення [33].

Показано, що порушення регуляції гомостазу Ca^{2+} відіграє певну роль у патогенезі ІХНП. Порушення регуляції внутрішньоклітинного Ca^{2+} спостерігали на моделі індукованої паклітакселом нейропатії як у нейрональних, так і в інших клітинах. Паклітаксел може спричинити вивільнення Ca^{2+} з мітохондрій що призводить до швидкої деполяризації мітохондрій [22].



Вчені пов'язують так званий «гострий больовий синдром, зумовлений паклітакселом» із збільшенням продукції прозапальних цитокінів (IL-1- β , IL-6, IL-8 та TNF- α) та зменшенням протизапальних цитокінів (IL-4 та IL-10). Цей процес веде до залучення та активації імунних клітин та розвитку нейрозапалення [34, 35, 36]. Доведено, що IL-10 може послабити індуковану паклітакселом полінейропатію.

Додатковою мішенню для таксанів є прямий вплив на дистальні нервові закінчення, що також може викликати нейротоксичність та дегенерацію Августа Валлера [37].

Незважаючи на високу ефективність паклітакселу при блокуванні розвитку пухлини він також спричиняє периферичну нейропатію як побічний ефект у 60-70% хворих. Єдиним втручанням, яке, як відомо, зупиняє прогресування нейропатії, є модифікація дози хіміотерапії. Однак при зменшенні дози ефективність паклітакселу може послаблюватися. Паклітаксел-індукована периферична нейропатія – одна з найпоширеніших причин зменшення дози хіміотерапії під час курсу лікування раку молочної залози [38].

Хоча негативні наслідки надмірного вживання алкоголю, як правило, відомі, вживання алкогольних напоїв поширене в суспільстві. За даними ВООЗ, зловживання алкоголем є причиною інвалідності і зниження якості життя мільйонів людей. Викликає занепокоєння той факт, що зловживання алкоголем є причиною до 10% всіх смертей у віковій групі 15–49 років. У всьому світі щороку 3 мільйони смертей є наслідком шкідливого вживання алкоголю, що становить 5,3% від усіх смертей [39].

Крім гострих інтоксикацій, які часто вимагають невідкладної допомоги, особливо у молодих людей, небезпека вживання алкоголю полягає в першу чергу, в алкогольній залежності, що призводить до хронічного зловживання і ураження органів. Уражені органи/системи включають печінку [40,41], серцево-судинну систему [42,43,44,45,46]; ендокринну систему [47], порушення метаболізму макронутрієнтів, нервову систему та шлунково-



кишковий тракт [48]. Хоча згадані органи і системи виконують різні функції, розподіл та метаболізм етанолу в них варіабельні. У той же час існують також взаємозв'язки в ураженні тканин, пов'язаних з етанолом, наприклад, шлунково-кишкова або печінкова недостатність може бути пов'язана з порушенням регуляції імунної системи і навпаки [49]. Існує також взаємозв'язок між хронічним зловживанням алкоголем і багатьма видами раку [50].

Периферична нейропатія, пов'язана з алкоголем, зазвичай проявляється як прогресуюча, переважно сенсорна нейропатія, що залежить від довжини аксонів. Найважливішим фактором ризику периферичної нейропатії, пов'язаної з алкоголем, є загальна доза етанолу, хоча були виявлені й інші фактори ризику, включаючи генетичний, чоловічу стать і тип споживаного алкоголю [51].

Периферична нейропатія, пов'язана з алкоголем, має повільний, прогресуючий початок протягом місяців або років, майже завжди вражає нижні кінцівки більше, ніж верхні, і починається дистально. Як правило, пацієнти скаржаться переважно на сенсорні особливості, включаючи парестезію, оніміння та порушення відчуття вібрації. Також виникають рухові особливості, найчастіше слабкість, але це зустрічається рідше і дуже рідко зачіпає верхні кінцівки. Частим проявом алкогольної нейропатії є ослаблення або відсутність рефлексів.

Алкоголь викликає полінейропатію через багатофакторні процеси, багато з яких ще досліджуються. Етанол потрапляє в кров з травної системи протягом 5 хвилин після вживання, а пік всмоктування спостерігається протягом 30-90 хвилин. Всмоктування етанолу з кишечника залежить від кількох факторів, часу доби, стану гідратації, дози та концентрації спожитого етанолу [52].

Основними ферментами, що беруть участь в метаболізмі етанолу є алкогольдегідрогеназа (АДГ), ЕТЛ мікросом, зокрема, цитохром P450 і каталаза. Хоча печінка є основним органом, що відповідає за



біотрансформацію етанолу, відомо, що він також метаболізується в позапечінкових тканинах, які не містять АДГ, таких як головний мозок, за допомогою ферментів мікросом цитохрому P450 і каталази. Загалом метаболізм алкоголю досягається як окислювальними шляхами, так і неокислювальними шляхами.

Алкогольдегідрогеназа це цинк-залежний фермент з низькою константою Міхаеліса, який присутній у цитозолі клітини, перетворює декілька типів спитрів на альдегіди, високореактивні та токсичні продукти, які викликають пряму ушкоджуючу дію. У цій реакції бере участь проміжний переносник електронів нікотинамідаденіндинуклеотид НАД⁺, який відновлюється з утворенням НАДНН⁺. АДГ володіє поліморфізмом і на сьогодні відомо 5 класів, які існують як гомо- або гетеродимери. Для слинних залоз та слизової оболонки порожнини рота притаманна АДГ II класу [39]. Каталаза, що міститься в пероксисомах, потребує наявності гідроген пероксиду H₂O₂ для окислення спирту. Мікросомальний цитохром P450 бере на себе важливу роль у метаболізмі етанолу до ацетальдегіду при підвищених концентраціях етанолу маючи вищу константу Міхаеліса для етанолу порівняно з АДГ. Ацетальдегід метаболізується в основному альдегіддегідрогеназою з утворенням ацетату і НАДН. Ацетальдегіддегідрогеназа (АлДГ), також володіє поліморфізмом. В слині виявляється ізоформа АлДГ3, для якої ацетальдегід не є головним субстратом, тому ротова порожнина піддається більш тривалому впливу високих концентрацій токсичного канцерогеного ацетальдегіду [39]. Мікросомальний цитохром P450 генерує АФК, включаючи супероксиданіон і гідроксильні радикали, які сприяють розвитку оксидативного стресу [52,53].

Біотрансформація етанолу в гепатоцитах призводить до утворення великої кількості НАДН, що порушує проміжний обмін, зокрема, збільшує відновлення пірувату в лактат, наслідком чого є уповільнення глюконеогенезу та ризик розвитку лактоацидозу. Надлишок ацетату, отриманого в результаті мітохондріального окислення ацетальдегіду, перетворюється в ацетил-КоА



під дією мітохондріальних і цитоплазматичних ацетил-КоА-синтетаз, що сприяє підвищеному синтезу жирних кислот, триацилгліцеролів і ЛПДНЩ, викликаючи стеатоз [54].

Пацієнти, які зловживають алкоголем, як правило, споживають менше мікро- та макронутрієнтів і погано їх засвоюють в шлунково-кишковому тракті.

Відомо, що зловживання алкоголем викликає цілий ряд неврологічних розладів, включаючи мозочкову атаксію, сплутаність свідомості, когнітивні порушення та периферичну нейропатію. Нейропатії пов'язані з хронічним зловживанням алкоголем можуть включати великі та/або невеликі нервові волокна і досить неоднорідні за своїми клініко-патологічними особливостями [51].

В даний час алкогольна периферична нейропатія залишається суб'єктом суперечливого характеру і патогенезу. Розвиток алкогольної периферичної нейропатії пов'язаний зі складним спектром фізіологічних розладів, що виникають при хронічному зловживанні алкоголем, багато з яких здатні викликати нейропатію. Виявляється пряма токсичність алкоголю та його продуктів біотрансформації, харчовий дефіцит макро- та мікронутрієнтів, цироз печінки, домішки алкогольних напоїв і порушення глікостатики. Взаємодія цих факторів не лише ускладнила розпізнавання найбільш важливих патологічних механізмів розвитку нейропатії при зловживанні алкоголем, але також запобігла характеристиці типових особливостей, оскільки різні елементи впливають на нервову систему по-різному. Тому токсичність алкоголю ще не встановлена як єдиний патогенний фактор нейропатії серед зловживаючих алкоголем [51,55].

Алкогольна периферична нейропатія – це хронічне та потенційно виснажливе захворювання, яке може бути пов'язане з дисфункціями сенсорних, рухових та вегетативних нервів [56]. Клінічно значущі алкогольні нейропатії зустрічаються частіше, ніж оцінюється, показники досягають 66% серед алкоголіків. Щодо патогенезу алкогольної нейропатії, значна увага



приділяється внеску дефіциту та мальабсорбції нутрієнтів, особливо тіаміну, оскільки дефіцит тіаміну часто ускладнює захворювання, пов'язані з алкоголем, і дефіцит тіаміну сам по собі є провідним фактором розвитку периферичної нейропатії. Дефіцит тіаміну у пацієнтів що зловживають алкоголем є тому що: харчова підтримка часто є незначною або зовсім неадекватною; алкоголь погіршує всмоктування тіаміну в шлунково-кишковому тракті та його використання в тканинах; алкоголь пригнічує печінкове фосфорилування тіаміну, зменшуючи доступність коферменту тіаміну пірофосфату.

Однак концепція, що алкогольна нейропатія є головним чином спричиненою дефіцитом тіаміну втратило вагу, оскільки в контрольних клінічних випробуваннях не спостерігалось суттєвого зменшення розвитку етанол-індукованої нейропатії при надходженні тіаміну. Незважаючи на те, що алкогольна нейропатія і тіамінодефіцитні нейропатії викликають симетричний сенсомоторний дефіцит залучення нижніх кінцівок з ознаками дегенерації аксонів, [57] кілька особливостей етанол-індукованої нейропатії є відмінними, [58] алкогольна нейропатія асоціюється з повільно прогресуючим, сенсорно-домінантним дефіцитом з пекучим болем, поверхневою втратою відчуття та пошкодженням переважно дрібних волокон, в тому числі нерегулярну сегментарну демієлінізацію та ремієлінізацію, тоді як дефіцит тіаміну переважно викликає моторно-домінантні нейропатії, що призводять до гостро прогресуючого дефіциту як поверхневого, так і глибокого відчуття внаслідок дегенерації аксонів великих волокон.

Також є дані, що вказують на роль патологічного сигналіngu інсуліну і інсуліноподібного фактора росту (ІФР) [59] та оксидативний стрес у патогенезі алкогольних захворювань печінки та мозку як у людей, так і у експериментальних тварин. Порушення стійкості до інсуліну/ІФР та оксидативний стрес сприяють загибелі клітин та нейродегенерації. Крім того, інсулін/ІФР відіграють важливу роль у регулюванні вмісту мієліну в периферичній та центральній нервовій системі [60]. Крім того, встановленою



особливістю алкогольних захворювань мозку як у людей, так і на експериментальних моделях тварин є атрофія білої речовини та зменшення експресії генів мієліну. У мозку олігодендроцити підтримують мієлінізацію за допомогою передачі сигналів інсуліну/ІФР. Подібним чином у периферичній нервовій системі клітини Шванна використовують сигнали ІФР для мієліногенезу та підтримки метаболізму мієліну. Є незначні відомості про роль резистентності до інсуліну/ІФР клітин Шванна як медіатора алкогольної нейропатії. Оскільки фармацевтичні агенти, такі як агоністи активованих рецепторами пероксисом-проліфератора, які можуть відновити чутливість до інсуліну/ІФР, одночасно зменшуючи оксидативний стрес, вже існують і мають перевірені переваги для лікування алкогольних захворювань печінки та мозку, визначення того, чи є алкогольна нейропатія також опосередкована порушенням сигналізації інсуліну/ІФР дасть можливість для вивчення нових і альтернативних методів лікування цієї хвороби.

Незважаючи на десятиліття усвідомлення патогенезу та невропатологічних наслідків зловживання алкоголем, все ще не достатньо вивченими залишаються механізми розвитку алкогольної полінейропатії.

Цукровий діабет досяг масштабів неінфекційної епідемії у всьому світі. За оцінками, глобальна поширеність діабету в 2019 році становила 9,3% (463 мільйони людей) та зросте до 10,2% (578 мільйонів) до 2030 року, та 10,9% (700 мільйонів) до 2045 року. Поширеність вища в міських (10,8%), ніж у сільських (7,2%) районах, і в країнах з високим рівнем доходу (10,4%), ніж у країнах з низьким рівнем доходу (4,0%). Кожна друга (50,1%) людина, яка живе з діабетом, не знає, що у неї діабет [61]. За іншими даними глобальна поширеність діабету серед людей віком 20–79 років у 2021 році оцінювалася в 10,5% (536,6 мільйона людей), а у 2045 році зросте до 12,2% (783,2 мільйона). Поширеність цукрового діабету була однаковою у чоловіків і жінок і була найвищою у віці 75–79 років [62]. Цей підйом супроводжуватиметься збільшенням поширеності ускладнень цукрового діабету.



Цукровий діабет став однією з найбільших глобальних проблем охорони здоров'я 21 століття. 115 млн. людей у Китаї, 73 млн. в Індії та 30 мільйонів у США хворіють цукровим діабетом [63]. За останніми оцінками Міжнародної діабетичної федерації, 463 мільйони дорослих живуть з цукровим діабетом, з яких близько 90% мають діабет 2 типу. Ще 374 мільйони дорослих живуть із порушеннями толерантності до глюкози, що підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу в подальшому житті. На сьогодні в Україні зареєстровано 1 млн. 134 тис. людей, хворих на цукровий діабет, з них 181 тис. пацієнтів змушені постійно приймати інсулін.

За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань, поширеність діабету серед населення в США наближається до 10% і щороку збільшується на 5%. Цукровий діабет часто вражає периферичну нервову систему [64].

Діабетична нейропатія є найпоширенішим ускладненням, пов'язаним із цукровим діабетом. Цукровий діабет викликає широкий спектр нейропатичних ускладнень, включаючи гострі та хронічні форми, що вражають кожен рівень периферичного нерва, від кореня до дистального аксона [65,66]. Периферична нейропатія зустрічається від 25% до 50% пацієнтів з цукровим діабетом, і залежить від віку, «стажу» та рівень контролю перебігу [67,68]. Діабетична периферична нейропатія визначається як «наявність симптомів та/або ознак дисфункції периферичних нервів у хворих на цукровий діабет після виключення інших причин» [66].

Діабетична периферична нейропатія – є найбільш поширеною причиною нейропатії у всьому світі і є, за оцінками, захворюванням, на яке страждає приблизно половина людей з цукровим діабетом [69,70]. Це спричиняє значну захворюваність, погіршує загальний стан, якість життя та збільшує смертність хворих на ЦД.

Приблизно кожна третя людина з цукровим діабетом, страждає на діабетичну нейропатію. Зазвичай це проявляється як дистально симетрична сенсорна полінейропатія та серцево-судинна вегетативна нейропатія.



Дистально симетрична сенсорна полінейропатія асоціюється з прогресуючою втратою інтактних периферичних нервових волокон із послідовною втратою відчуття, дискомфорту та болю. Найпершою ознакою серцево-судинної вегетативної нейропатії є зниження варіабельності серцевого ритму, тахікардія в стані спокою, ортостатична гіпотензія та непереносимість фізичних навантажень. Вже переддіабетичні стадії захворювання несуть у собі підвищений ризик виникнення дистально симетричної сенсорної полінейропатії та серцево-судинної вегетативної нейропатії [71]. Інтенсивний глікемічний контроль є дуже важливим, але недостатнім для запобігання виникненню або прогресуванню діабетичної нейропатії. До атипових форм діабетичної нейропатії належать сенсорні (симетричні) або рухові (асиметричні) переважні стани з підгострим початком, які часто є болючими, але, як правило, самообмеженими. Діабетична периферична нейропатія є основною причиною інвалідності, пов'язаної зі зниженням якості життя та збільшенням смертності [69].

Причиною розвитку діабетичної периферичної нейропатії є ангіопатії, глікозилювання білків нейронів і мієлінових оболонки, гіперосмолярне пошкодження шваннівських клітин та інше. В результаті в периферичних нервах відбувається витончення і склероз епіневрїю, демієлінізація, набряк і дистрофія нервових волокон з наявністю гліальної клітинної реакції.

Патогенез діабетичної нейропатії є багатофакторним, включаючи збільшення продукування вільних радикалів в мітохондріях завдяки індукованому гіперглікемією окисному стресі. Механізми, що впливають на активність нейронів, функцію мітохондрій, проникність мембрани та функцію ендотелію, включають утворення прогресивних кінцевих продуктів глікозилювання, активацію сигналізації поліол-альдоз-редуктази, активацію полі (АДФ-рибози) полімерази та зміну функції Na^+/K^+ -АТФази.

Індукований гіперглікемією стрес ендоплазматичної сітки викликає розвиток нейрональних апоптичних процесів. Додаткові механізми



включають порушення нервової перфузії, дисліпідемію, змінений окисно-відновний статус, запалення низького ступеня та порушення балансу кальцію.

Гіперглікемія, дисліпідемія та резистентність до інсуліну сприяє порушенням регуляції метаболічних шляхів, що сукупно спричиняють дисбаланс в окисно-відновному стані мітохондрій, що призводить до надмірного утворення мітохондріальних та цитозольних активних форм кисню.

Оксидативний стрес – це порушення в організмі балансу між прооксидантами і системою антиоксидантного захисту, який в різному ступені вираженості супроводжує дефіцит інсуліну або інсулінорезистентність, що є одним з обов'язкових компонентів патогенезу судинних ускладнень цукрового діабету.

Встановлено, що оксидативний стрес при цукровому діабеті може бути наслідком декількох механізмів: а) підвищеного утворення активних оксидантів, що утворюються при окисленні як самих вуглеводів, так і вуглеводів, що утворюють комплекси з різними білками, а також в результаті аутоокислення жирних кислот; б) зниження активності антиоксидантної системи в організмі, яка представлена глутатіонпероксидазою, каталазою, супероксиддисмутазою, вітамінами і іншими антиоксидантами; в) порушення ферментів поліолового обміну глюкози, мітохондріального окислення, обміну простагландинів і лейкотрієнів і зниженням активності гліоксалази; г) порушення концентрації або обміну глутатіону і іонів деяких металів. Крім того, ішемія та гіпоксія, що спостерігаються при цукровому діабеті, є додатковими факторами, що сприяють підвищеному утворенню реактивних оксидантів в різних органах і тканинах.

Згідно Паньків В. І. [72] підвищення рівня глюкози призводить до декількох значимих наслідків:

- активується поліоловий шлях утилізації глюкози, що призводить до накопичення сорбітолу й виснаження запасів міоїнозиту, що сприяє зниженню активності Na^+/K^+ -АТФази;



- порушується функція мікрокапілярів ендоневрію з виникненням їх гіпоксії внаслідок інактивації оксиду азоту;
- накопичуються кінцеві продукти посиленого глікозилування, які зв'язуючись із специфічними рецепторами нейронів, викликають оксидативний стрес і сприяють накопиченню нуклеарного фактора κβ.

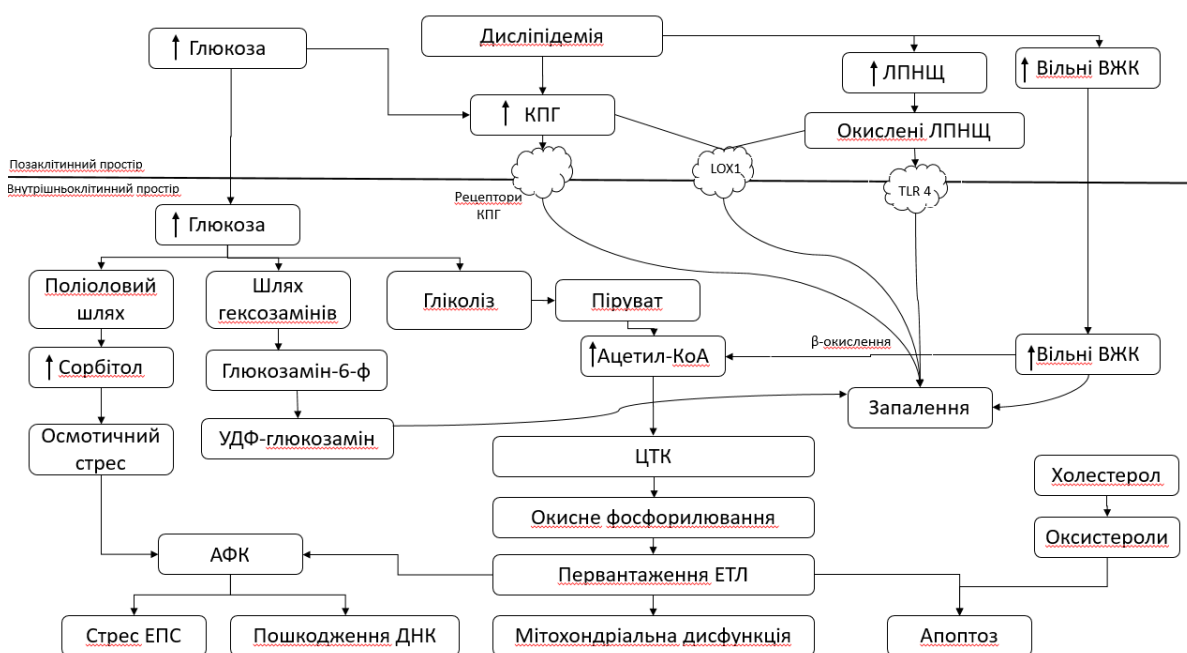


Рис. 1.1. Патогенез діабетичної нейропатії [73].

Те, як периферична нервова система використовує субстрати для отримання енергії, особливо при цукровому діабеті, необхідно для розуміння патогенезу діабетичної нейропатії. У клітинах Шванна, нейронах і аксонах дорсальних спинномозкових гангліїв (ДСГ) як глюкоза, так і жирні кислоти виробляють НАДН⁺ і ФАДН₂ в процесах гліколізу і циклу трикарбонових кислот та β-окислення жирних кислот. Коли довголанцюгові жирні кислоти транспортуються в шванівські клітини для β-окислення, кожен β-цикл окислення утворює одну молекулу ацетил-КоА, яка в циклі Кребса утворює 3 НАДН⁺ і ФАДН₂. Однак при перевантаженні субстратом, наприклад при гіперглікемії та дисліпідемії, транспортна система стає насиченою, і молекули ацил-КоА перетворюються в ацилкарнітини. Накопичення ацилкарнітинів є



токсичним як для клітин Шванна, так і для нейронів ДСГ, що призводить до постійного пошкодження нервової системи при діабетичній нейропатії (рис. 1.1) [73]. Накопичені ацилкарнітини вивільняються з клітин Шванна і можуть індукувати аксональну дегенерацію, яка, як було припущено, включає мітохондріальну дисфункцію та дезадаптивну інтегровану реакцію на стрес у Шваннівських клітинах [74].

НАДНН⁺ і ФАДН₂ в мітохондріях передають електрони і протони через комплекси I–IV з утворенням АТФ шляхом окисного фосфорилування. Побічним продуктом окисного фосфорилування є вироблення низьких рівнів активних форм кисню, які легко нейтралізуються клітинними антиоксидантами, такими як супероксиддисмутаза, глутатіон і каталаза [75, 76]. Однак при надмірному навантаженні субстратом при цукровому діабеті, окислювальне фосфорилування ефективно не відбувається, що призводить до енергодефіциту і підвищення рівня АФК, що згодом призводить до мітохондріальної недостатності та метаболічного і окислювального пошкодження клітин Шванна і нейронів ДСГ [77, 78, 79]. Дисфункціональні мітохондрії виробляють недостатню кількість енергії і втрачають здатність нормально рухатися вниз по аксонах, що ще більше сприяє руйнуванню аксонів [80].

У механізмах глюкотоксичності за умов гвперглікемії сприяють активації поліольних та гексозамінних шляхів, що призводить до збільшення АФК та розвитку запалення відповідно, значною мірою через пошкодження мітохондрій [81], що сприяє постійній дисфункції нервової системи. Підвищення рівня глюкози призводить до глікації численних структурних і функціональних білків з утворенням кінцевих продуктів глікації (КПГ). КПГ призводять до зміни або втрати функції білка і взаємодіють з КПГ-специфічним рецептором (R-КПГ), модифікуючи експресію генів і внутрішньоклітинну передачу сигналів, а також сприяючи вивільненню прозапальних молекул і вільних радикалів [82]. Паралельно надлишок вільних жирних кислот, що катаболізуються β-окисленням у відповідь на



гіперліпідемію, може пошкоджувати периферичну нервову систему, зокрема клітини Шванна [83], шляхом генерації АФК та системного та місцевого запалення через активацію макрофагів з подальшою продукцією цитокінів та хемокинів.

Таким чином, патогенез метаболічного ушкодження при розвитку діабетичної периферичної нейропатії складається з чотирьох основних процесів: неферментативного спонтанного глікозилювання білків; ферментативного глікозилювання з накопиченням в клітинах і міжклітинній речовині глікокон'югатів; виникнення внутрішньоклітинної гіперосмолярності за рахунок утворення сорбітолу та фруктози; пошкодження вільними радикалами та ін.

Отже, 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 не вивченим.

Пародонтит – це поширене хронічне запальне захворювання, що характеризується руйнуванням опорної структури зубів з послідуочною їх елімінацією. Захворювання тканин пародонта серед дорослого населення є дуже поширеним: пародонтит середнього ступеня важкості уражає 40–60 % дорослого населення, тоді як важкий ступінь захворювання – до 10–15 %.

Цукровий діабет – це ендокринне захворювання, що характеризується хронічним підвищенням рівня глюкози в крові внаслідок абсолютного або відносного дефіциту інсуліну. Перші ознаки і симптоми цукрового діабету можуть виникнути у порожнині рота, тому потрібно звертати особливу увагу на зміни в ротовій порожнині, це може також сприяти виявленню ранніх стадій ендокринного захворювання, а також правильній оцінці місцевих проявів загальної патології і вибору методів лікування [84].

Епідеміологічні дані підтверджують, що цукровий діабет є основним фактором ризику розвитку пародонтального синдрому; схильність до захворювань тканин пародонта збільшується приблизно утричі у людей, які



страждають на цукровий діабет. Існує чітка залежність між ступенем гіперглікемії та тяжкістю захворювань тканин пародонта [85,86,87].

Приблизно 95% людей з цукровим діабетом мають захворювання тканин пародонта. Через це кожен п'ятий випадок повної втрати зубів пов'язаний з ускладненнями цукрового діабету. У 50% хворих на цукровий діабет 2 типу та у 20% хворих на 1 тип розвивається діабетична нейропатія [2].

Основними проявами цукрового діабету у порожнині рота є ксеростомія, множинний карієс зубів, гінгівіт та швидкопрогресуючий генералізований пародонтит, катаральний стоматит і глосит, кандидоз порожнини рота, парестезії, трофічні розлади слизової оболонки порожнини рота [84].

Дослідження показують, що пацієнти з клінічними та симптоматичними діабетичними нейропатіями частіше виявляли негативний стан здоров'я порожнини рота. Результати дослідження також вказують на те, що чим гірший статус цукрового діабету пацієнта, тим більший ризик погіршення здоров'я порожнини рота [87].

Захворювання тканин пародонта стають фактором ризику розвитку хронічних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом [85,88], і його роль у патогенезі діабетичної нейропатії була запропонована в останніх звітах [87,89]. Захворювання тканин пародонта в основному пов'язані з бактеріальною альтерацією, яке призводить до запалення з подальшим руйнуванням м'яких і твердих тканин, що оточують зуби. Ця запальна реакція відбуватиметься не лише локально в ротовій порожнині, але й циркулюючі медіатори запалення призведуть до синдрому системної запальної відповіді [90]. Останнє погіршить вже виникле пошкодження мікросудин через хронічну гіперглікемію, і, таким чином, захворювання тканин пародонта слід спільно оцінювати при аналізі оральних біомаркерів.

Неконтрольований цукровий діабет через стійку гіперглікемію, яка, у свою чергу, індукує посилення запальної відповіді в тканинах пародонта; це, у свою чергу, стимулює вісь RANK/RANKL із посиленням остеокластогенезу та руйнуванням альвеолярної кістки, що завершується втратою зубів —



однією з характерних ознак пародонтиту. Збільшення кількості пародонтальних патогенів, збільшення активних форм кисню і збільшення експресії ролі кінцевих продуктів прогресуючого глікування (КПГ) і його рецептора також активують запальну відповідь у тканинах пародонта. Баланс RANK/RANKL/остеопротегерин вважається провідним у підтримці гомеостазу кісткової тканини пародонта [91].

Хіміотерапевтичні препарати відрізняються високою токсичністю і впливають не тільки на атипові клітини але і на соматичні. Негативному впливу піддаються в першу чергу клітини, які, як і атипові, швидко діляться. Це, наприклад, клітини кісткового мозку, шлунково-кишкового тракту, волосяних фолікулів, репродуктивної системи, слизової оболонки порожнини рота. Саме цим і обумовлені наслідки хіміотерапії — як ранні, так і віддалені.

Етанол викликає денатурацію білків шляхом зневоднення. У концентрації 60–80% етанол широко використовується як дезінфекційний з потужною бактерицидною та віруліцидною дією засіб. Аналогічно цей «підсушуючий ефект» виявляється на слизових поверхнях порожнини рота і верхньої частини шлунково-кишкового тракту після прийому концентрованих алкогольних напоїв. Приблизно через 30 хв після прийому алкоголю в слині і слинних залозах спостерігається більш висока концентрація етанолу, ніж в крові [92]. У короткочасних експериментах доведено пряму місцеву токсичну дію спирту, що призводить до пошкодження слизової оболонки, пропорційного ступеню концентрації алкоголю. Етанол підвищує проникність слизової оболонки ротової порожнини, підвищує чутливість до інших небезпечних сполук. Нещодавній анамнез вживання алкоголю молодими людьми був пов'язаний зі значними відмінностями у життєздатності клітин, індексі фрагментації ДНК та мітохондріальній функції клітин слизової оболонки ротової порожнини [93].

Крім прямого токсичного впливу етанолу, ферменти, що беруть участь у метаболізмі етанолу, збільшують можливе пошкодження клітин у ротовій порожнині. Алкогольдегідрогеназа слини походять від слизової оболонки



ротової порожнини, слинних залоз і мікробіоти. Етанол окислюється до ацетальдегіду, але в слині людини виявляється ізоформа альдегіддегідрогенази АлДГЗ, для якої ацетальдегід не є провідним субстратом в базальних умовах. Таким чином, ротова порожнина тривалий час піддається впливу високих концентрацій ацетальдегіду. Хронічний вплив етанолу спричиняє онкоподібні цитологічні зміни слизової оболонки порожнини рота (посилення пікнозу, каріорексису, каріолізу, співвідношення ядра/цитоплазма та мікроядер) без кореляції з гепатобіліарним ураженням [94], а вживання алкоголю понад 35 років є значущим фактором ризику раку порожнини рота та глотки. З 60 осіб, які померли у зв'язку з хронічним алкоголізмом, у 10% була гіперплазія епітелію, а у 90% – епітеліальна атрофія з лімфоцитарно-макрофагальною інфільтрацією в базальній слизовій оболонці порожнини рота [95]. Нещодавно Ivoš et al. [92] розглянули вплив етанолу на здоров'я порожнини рота, серед яких були пошкодження слизової та залозистої тканин, зниження імунних функцій, збільшення частоти різних запальних захворювань порожнини рота, периферична нейропатія, пов'язана з сіалоаденозом, зменшення виділення слини, передракові ураження або рак. Автор також обговорив вторинні наслідки зловживання алкоголем, такі як незадовільна гігієна зубів, що спричиняє вищу частоту карієсу зубів, захворювань тканин пародонта, а також втрату постійних зубів.

Патологічні процеси у ротовій порожнини, що виникають під час лікування онкологічних захворювань хіміотерапією, можуть призвести до припинення або переривання запланованого лікування, що негативно вплине на загальну виживаність пацієнтів [96].

Основним побічним ефектом хіміотерапії є відсутність селективності, що призводить до пошкодження не тільки клітин пухлини, але і здорових клітин, що характеризуються високою проліферацією таких як клітини кісткового мозку, клітини волосяних фолікулів, клітини слизової оболонки порожнини рота і шлунково-кишкового тракту. Що стосується клітин слизової оболонки порожнини рота [97] у пацієнтів з онкозахворюваннями можуть



проявлятися, серед іншого, як біль у ротовій порожнині та/або мукозит ротової порожнини, часто пов'язаний з інфекціями ротової порожнини з можливою системною дисемінацією, гіпофункцією слинних залоз, порушенням смаку (дисгевзія) [98], дисфагією та утрудненням мовлення (дисфонія) [99,100].

Ротова порожнина дуже сприйнятлива до прямого і непрямого токсичного впливу хіміотерапії. Це пов'язано з рядом факторів, включаючи високу швидкість клітинного оновлення слизової оболонки порожнини рота, складну і різноманітну мікрофлору ротової порожнини [101].

Пероральні ускладнення хіміотерапії є або результатом прямої дії препарату на слизову оболонку порожнини рота (пряма стоматологічна токсичність), або непрямым наслідком хіміотерапевтичного медикаментозного пригнічення або міслосупресії (непряма стоматологічна токсичність) [97,101,102].

Запалення слизової оболонки порожнини рота викликаного хіміотерапією спостерігається приблизно у 40-50% пацієнтів. Патогенез мукозиту порожнини рота до кінця не з'ясований, але існує припущення, що запальна/судинна фаза настає після введення хіміотерапії, з вивільненням цитокінів з епітелію (фактор некрозу пухлини-альфа, ІЛ-1 і ІЛ-6), що призводить до місцевого пошкодження тканин, і розвитку запалення на ранній стадії [103].

Хіміотерапія може викликати ряд естетичних і функціональних стоматологічних проблем у дітей, які лікуються до 5 років, дітей препубертатного віку та дорослих [98, 104]. Дія цитостатичних препаратів на мікротрубочки одонтобластів перериває утворення колагенових фібрил і секрецію дентинного матриксу, даючи початок тонким і гострокінцевим корінцям.

Дисфункція слинних залоз, зокрема, гіпосалівація є постійним побічним ефектом багатьох методів лікування онкологічних захворювань, що сприяє розвитку карієсу, кандидозу та психологічних ускладнень, пов'язаних з труднощами в харчуванні та соціальній взаємодії [105].



Периферична полінейропатія належить до захворювань периферичної нервової системи, що можуть чинити досить суттєвий вплив на якість життя пацієнтів. Полінейропатія характеризується множинним ураженням периферичних нервів, як правило, одночасним, іноді послідовним (з більш або менш швидким поширенням від одного нерва до іншого). Ураження нейронів периферичної нервової системи призводить до розвитку нейронопатій, що виникають при хворобі мотонейрона, сенсорних нейропатіях, дії токсинів, хіміотерапевтичних препаратів [106].

Одним з найбільш обмежуючих і неприємних симптомів при периферичній полінейропатії є нейропатичний біль, що характеризується печінням, відчуттям поколювання, проходження електричного струму і має стріляючий характер [107]. Високоспецифічними проявами нейропатичного болю є також алодинія (біль, що виникає при невольовому стимулі, легкому дотику одягу тощо) і гіпералгезія (надмірна болісна відповідь на звичайний больовий подразник, такий як поколювання).

Сучасна патогенетична терапія спрямована на основні патофізіологічні процеси для запобігання пошкодження нервових волокон, зниження больових відчуттів та уповільнення прогресування полінейропатії.

Серед препаратів значна увага приділяється метаболічним препаратам, що включаються в метаболізм нервової тканини в якості коферментів, субстратів та інших компонентів метаболізму, що дозволяє знизити інтенсивність метаболічних розладів, що приймають участь в патогенезі полінейропатії.

До даної категорії препаратів належать α -ліпоєва кислота, препарати вітамінів групи В (тіамін [108], піридоксин та ціанокобаламін), нікотинамід, коферменти (такі як кокарбоксілаза), а також їх поєднання.

У літературі наведені дані щодо аналгетичного ефекту вітамінів групи В у лікуванні периферичної полінейропатії [109,110].



На теперішній час терапія з використанням вітамінів групи В та відповідних похідних, що впливають безпосередньо на пошкоджені тканини і володіють нейротропністю є досить популярною [111].

Похідні нікотинаміду є кофакторами дегідрогеназ та впливають на окисно-відновні процеси в клітині. Вплив нікотинаміду на окисно-відновні процеси при експериментальному цукровому діабеті викликаному стрептозотоцином, призводить до помітного зниження рівня глюкози в крові, підвищення активності СОД. Також відомо, що введення нікотинаміду зменшує запалення та окисний стрес за умов розвитку ретинопатії, що розвивається через тривалі негативні наслідки гіперглікемії [112].

Дефіцит тіаміну у пацієнтів з цукровим діабетом призводить до порушення нервової провідності та втрати координації [113].

Кокарбоксилаза – це кофермент, який входить до складу ензимів метаболізму вуглеводів. У складі пируватдегідрогеназного мультиферментного комплексу він приймає участь в окисному декарбокسيلюванні кетокислоти до ацетил-коА, який є субстратом синтезу ацетилхоліну. Тіамінпірофосфат у складі альфа-кетоглутарат дегідрогеназного комплексу циклу Кребса забезпечує енергоутворення в клітинах. Участь кокарбоксилази у пентозофосфатному шляху сприяє синтезу нуклеїнових кислот, пептидів та ліпідів, покращує трофіку нервової тканини, бере участь у оновленні функцій ЦНС.

Фундаментальними дослідженнями, що виконані у Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України доведено гіпотезу щодо механізмів нейротропної дії тіаміну основу якої складають уявлення щодо наявності в нервових закінченнях рухомого пулу біоактивних похідних тіаміну та некоензимний механізм впливу фосфорних ефірів тіаміну на синтез ацетилхоліну із пірувату в нервових клітинах.

Нейротропні вітаміни групи В відіграють особливу та важливу роль як у центральній нервовій системі (ЦНС), так і в периферичній нервовій системі (ПНС). Загальновідомо, що дієта і, таким чином, надходження незамінних



речовин сильно впливають на нормальне функціонування ЦНС і ПНС, зокрема, вітаміни В1, В6 і В12 необхідні для підтримки нервової системи. Взаємодія між піридоксином і ціанокобаламіном у циклі метіоніну, а також їх участь у циклі Кребса з іншими вітамінами групи В, включаючи тіамін, свідчить про те, що ці три вітаміни пов'язані з біохімічної точки зору. Було виявлено значний зв'язок між когнітивними порушеннями та дисфункцією метіонін-гомоцистеїнового циклу, який сприяє процесам трансметилування у продукції холіну необхідного для синтезу складних ліпідів мієліну [114].

Ціанокобаламін перетворюється *in vivo* в активні форми – метилкобаламін та аденозилкобаламін, які приймають участь у вуглеводному, ліпідному та амінокислотному обміні, а також покращує регенерацію нервової тканини. Вітамін В12 – важливий водорозчинний вітамін, необхідний у клітинному метаболізмі та підтримці цілісності нервової системи. Використання вітаміну В12 для терапії діабетичної периферичної нейропатії показав помітну позитивну динаміку [115].

Кокарніт – ефективний комплекс вітамінів: нікотинамід – 20 мг, кокарбоксілази – 50 мг, ціанокобаламіну – 0,5 мг, динатрію аденозинтрифосфат тригідрату – 10 мг [116]. Вибір препарату ґрунтується на тому, що кожен компонент має певний терапевтичний ефект на різні фізіологічні рівні [117]. Кокарніт активізує процеси аеробного окислення глюкози, процеси окислення жирних кислот та знижуючи рівень холестерину нормалізує ліпідний обмін, сповільнює процеси ПОЛ й утворення АФК [118]. Даний препарат має широкий спектр дії та використовується для лікування різних патологічних станів нервової системи [118].

Застосування вітамінів групи В є патогенетично обґрунтованим, так як дана група речовин має істотний нейротропний ефект. Вітаміни групи В набули великого поширення при терапії порушень функції периферичних вегетативних нервових волокон, для уповільнення прогресування ускладнень і зменшення інтенсивності больового синдрому при різних ураженнях нервової системи. Ефективність метаболічної терапії діабетичної



0442468393685588

полінейропатії щодо негативної неврологічної симптоматики (зниження чутливості, сили м'язів ніг, і т.д.), позитивної симптоматики (парестезію, відчуття болю і печіння) і об'єктивних електрофізіологічних показників підтвердженні численними дослідженнями [119].

Отже, біохімічний синергізм нейротропних вітамінів тіаміну, ніацину та ціанокобаламіну, які приймають безпосередню участь у багатьох різних метаболічних шляхах у нервовій системі, зокрема в ПНС, дає можливість їх комбінованого використання в лікуванні периферичної нейропатії різної етіології.



РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальні моделі полінейропатій та розподіл тварин на групи.

Експерименти виконані на 104 білих лабораторних щурах обох статей масою 180-200г на базі наукової лабораторії кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету та науково-дослідній лабораторії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Тварин утримували в умовах акредитованого віварію згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». При роботі з тваринами дотримувалися вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 20.09.1985 р.), основних правил належної лабораторної практики GLP (1981), закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» [120]. Проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 225 від 21.03.2024 року).

В роботі були використані 3 експериментальні моделі полінейропатій: паклітаксел-, стрептозоцин- та етанол-індукована.

Моделювання паклітаксел-індукованої токсичної полінейропатії.

Хіміотоксичну полінейропатію у щурів індукували інтраперитонеальною ін'єкцією паклітакселу (виробник Актавіс Італія; 100мг/16,7мл, серія 5GN5122) у дозі 2 мг/кг в дні 0, 2, 4 і 6 [121]. Перед першою ін'єкцією щурів



зважували та тензоалгометричним методом оцінювали поріг больової чутливості за допомогою механічного впливу зі зростаючим тиском. Застосування початкового тиску 20 г/см^2 до обох задніх лап щура виконували з використанням аналгезиметра за методом Randall-Selitto. Такі вимірювання дозволяють визначати базові значення больової чутливості до розвитку полінейропатії. Збільшення ноціцептивного порогу, що відповідає ступеню полінейропатії, є максимальним між 16-м і 24-м днями після першої ін'єкції паклітакселу. Дослідження больового порогу і впливу корекції на паклітаксел-індуковану токсичну полінейропатію проводили на 0, 16 і 25 дні експерименту.

Моделювання стрептозоцин-індукованої діабетичної полінейропатії.

У щурів моделювали експериментальний цукровий діабет 1-го типу по Islam S., Choi H. [122] шляхом введення стрептозоцину (Streptozocin, «Sigma», США) інтраперитонеально у дозі 65 мг/кг . Для підтвердження наявності цукрового діабету, перед моделюванням патології, на 14-й та 28-й день експерименту у щурів вимірювали рівень глюкози в крові за допомогою глюкометра Free Style Optium XEMV036-P0270 і тест-смужки Free Style Optium H. Кров для дослідження відбирали внутрішньовенним катетером із хвостової вени. На 30-й день дослідження проводили глюкозотолерантний тест для підтвердження розвитку цукрового діабету у щурів. Натще визначали початковий рівень глюкози, після чого щурам інтрагастрально вводили розчин глюкози в дозі 3 г/кг . Через 30, 60, 90 і 120 хвилин після введення глюкози вимірювали її концентрацію у крові. Дослідження больового порогу і впливу корекції на стрептозоцин-індуковану полінейропатію проводили на 0, 14 і 28 дні експерименту.

Моделювання етанол-індукованої алкогольної полінейропатії.

Алкоголізацію щурів здійснювали за наступною схемою: тваринам протягом 72 днів вводили ендogaстрально етанол різної концентрації за допомогою зонду 1-24 дні – $11,8\%$; 25-48 – $23,6\%$; 49-72 дні – 37% . За даними



літератури, через 72 дні алкоголізації у щурів розвивається алкогольна полінейропатія, розвиток якої підтверджували тензоалгометричним методом [123,124].

Тензоалгометричний метод Randall-Selitto.

Для підтвердження розвитку полінейропатії застосовували тензоалгометричний метод Randall-Selitto [125,126]. За допомогою аналгезиметра реєстрували поріг больової чутливості (ПБЧ), який визначали надавлюванням на задню лапку тварини. Для визначення ПБЧ задньої лапки у щурів тримісячного віку використовували металеву циліндричну насадку площею 0,5 см². Показником больового порогу був тиск, зафіксований у момент вираженої больової реакції тварини (писк або висмикування лапи). Тиск сприймався тензочутливим елементом, перетворювався на електричний сигнал, потім оброблявся і відображався у графічному і цифровому вигляді на моніторі комп'ютера. Середнє значення порогу больової чутливості, визначене перед початком моделювання нейропатії, брали за 100%.

Розподіл тварин по групах наведено в таблиці (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Групи та кількість експериментальних тварин

№	Групи тварин	Кількість щурів
1.	Інтактні	10
2.	Паклітаксел	12
3.	Паклітаксел + корекція	21
4.	Стрептозоцин	12
5.	Стрептозоцин + корекція	21
6.	Етанол	9
7.	Етанол + корекція	9
8.	Контроль на препарат	10

Після підтвердження розвитку полінейропатії тваринам вводили препарат Кокарніт (World Medicine) внутрішньом'язово протягом 9 днів із



розрахунку 1 мг/кг, розчинений у 0,5% лідокаїну гідрохлориду [117]. До складу препарату входить 20 мг нікотинаміду, 50 мг кокарбоксілази, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату.

Тварин з експерименту виводили під тіопенталовим наркозом шляхом кровопускання. Тіопентал натрію («ARTERIUM», Україна) вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мг/кг.

2.2. Біохімічні методи дослідження сироватки крові щурів за умов полінейропатії

Після забою тварин у скляні центрифужні пробірки збирали кров без антикоагулянту та залишали на 20-30 хвилин при кімнатній температурі для утворення згустка. Після цього зразки крові протягом 15 хвилин центрифугували при 2000 об/хв. Осад відкидали, а в сироватці крові визначали рівень загальних, білок-зв'язаних та небілкових сульфгідрильних груп за методом Елмана, вміст окисно-модифікованих білків (ОМБ), активність супероксиддисмутази та каталази, вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (дієнових кон'югатів, ТБК-активних речовин та Шиффових основ) та активність глутатіонової антиоксидантної системи (вміст окисленого та відновленого глутатіону, активність глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази, глутатіонредуктази).

Визначення вмісту дієнових кон'югатів (ДК) та Шиффових основ.

Вміст ДК визначали в гептан-ізопропанольному екстракті спектрофотометричним методом, а Шиффових основ – флуориметричним методом [127].

У скляний гомогенізатор Поттера вносили аліквоту, що містить 0,1 мл сироватки крові, до аліквоти – додавали 5 мл суміші гептан/ізопропіловий спирт у співвідношенні 1:1 та гомогенізували 10 хвилин. Проби центрифугували у пробірках з притертою пробкою протягом 15 хвилин при 1000 об/хв. Надосадову частину відбирали та додавали 0,5 мл дистильованої



води для розшарування фаз гептану та ізопропілового спирту. Верхню гептанову фазу відбирали для визначення вмісту Шиффових основ на флуориметрі за умов $\lambda_{\text{збуд}} = 360$ нм і $\lambda_{\text{еміс}} = 420$ нм. Вміст Шиффових основ у пробі розраховували за формулою:

$$C = A/a$$

де C – вміст Шиффових основ, A – екстинкція проб, a – вміст білку в пробі, мг.

Вміст Шиффових основ виражали в у. о. $\times 1$ мг білка⁻¹.

Для визначення ДК у пробірки відбирали по 0,3 мл гептанової фази, додавали 1,5 мл 96% етилового спирту, перемішували та вимірювали поглинання на спектрофотометрі при $\lambda = 233$ нм. Вміст ДК у пробі розраховували, виходячи з величини молярного коефіцієнту екстинкції при $\lambda = 233$ нм для спряжених дієнів поліненасичених вищих жирних кислот, що дорівнює $2,2 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ М}^{-1}$, та виражали в у. о. \times мг білка⁻¹. Вміст ДК у пробі розраховували за формулою: $C = A/\epsilon \times a$

де C – вміст ДК, A – екстинкція проб, ϵ – молярний коефіцієнт екстинкції при $\lambda = 233$ нм для спряжених дієнів поліненасичених вищих жирних кислот, a – вміст білку в пробі, мг.

Визначення вмісту ТБК-активних продуктів.

Вміст ТБК-активних продуктів оцінювали за методом Стальної [128]. У пробу вносили аліквоту досліджуваного зразка, який містив 0,5 мг білка, у трис-буфері (25 мМ трис-НСl, 175 мМ КСl (рН=7,4)) та додавали 0,2 мл 17% ТХО. Проби центрифугували 15 хвилин при 1000 об/хв. До надосадової рідини (0,5 мл) додавали 0,25 мл 0,8% тіобарбітурової кислоти та інкубували на киплячій водяній бані для розвитку забарвлення протягом 10 хвилин. Колориметрували проти контролю (замість надосадової рідини до ТБК додавали 2,0 мл дистильованої води) при довжині хвилі 532 нм у кюветі 10 мм.

Визначення вмісту окисно-модифікованих білків.

Визначення рівня продуктів пероксидного окиснення білків проводили за методом Дубиніної [129], що ґрунтується на спектрофотометричному визначенні альдегідо- та кетопохідних 2,4-динітрофенілгідразину (2,4-ДНФГ),



які можуть утворюватися у результаті взаємодії альдегідних та кето-груп амінокислотних залишків білків з 2,4-ДНФГ.

Аліквоту досліджуваного зразка, що містила 0,5 мг білка вносили у фосфатний буфер (рН = 7,4) та інкубували в термостаті при температурі 37°C протягом 15 хвилин. Після цього вносили 1 мл розчину 2,4-ДНФГ та знову поміщали в термостат на 45 хвилин при температурі 37°C з періодичним перемішуванням. Після інкубації у проби додавали по 1,5 мл 20% ТХО та центрифугували 15 хв при 1000 об/хв. Отриманий осад промивали в етанол-етилацетатній (1:1) суміші та підсушували. Потім осад розчиняли в 8М розчині сечовини та витримували 5 хвилин на киплячій водяній бані.

Продукти окисної модифікації нейтрального характеру визначали: альдо-похідні при довжині хвилі 356 нм та кето-похідні при 370 нм.

Продукти окисної модифікації основного характеру визначали: альдо-похідні при 430 нм та кето-похідні при 530 нм. Вміст продуктів ОМБ виражали в у.о. × мг білка⁻¹.

Визначення вмісту загальних, білок-зв'язаних та небілкових SH-груп.

Визначення вмісту сульфгідрильних (SH) груп проводилося за методом Елмана [130], який ґрунтується на здатності 5,5'-дитіо-біс-2-нітробензойної кислоти (ДТНБК) взаємодіяти з вільними та білок-зв'язаними SH-групами із утворенням тіонітрофенільного аніону (ТНФА), вміст якого пропорційний вмісту сульфгідрильних груп у досліджуваному зразку. Його визначали на спектрофотометрі при $\lambda = 412$ нм.

Для визначення вмісту загальних сульфгідрильних груп в пробу, яка містить 30 мМ трис-НСІ буфер з 1 мМ ЕДТА (рН = 8,0) вносили 0,3 мл білка та 0,2 мл 1,25% ДСН. Загальний об'єм проби становить 2,5 мл. Проби залишали на 15 хв при кімнатній температурі, після чого вносили 0,1 мл ДТНБК. Через 30 хв визначали екстинкцію дослідних проб при $\lambda = 412$ нм проти проби, що містить 2,3 мл трис-НСІ буфера з 1 мМ ЕДТА, 0,2 мл 0,1% ДСН та 0,1 мл ДТНБК.



Концентрація SH-груп ммоль на 1 мг білка розраховувалася за калібрувальною кривою.

Визначення вмісту небілкових SH-груп проводили наступним чином: до 0,3 мл білка додавали 0,1 мл 10,5% ТХО, після чого перемішували та залишали при кімнатній температурі на 10 хвилин. Проби центрифугували при 1000 об/хв протягом 15 хвилин. Супернатант переносили в інші пробірки та нейтралізували 1М розчином NaOH, після чого додавали 2,1 мл 30 мМ трис-НСІ буферу з 1 мМ ЕДТА (рН = 8,0) та 0,1 мл ДТНБК. Визначали екстинкцію дослідних проб за тих же умов.

Вміст білок-зв'язаних SH-груп розраховували за формулою:

$C(\text{білкові}) = C(\text{загальні}) - C(\text{небілкові})$, та виражали в ммоль на 1 мг білка.

Визначення активності каталази.

Активність каталази визначали за Корольок і співавторами [131]. Принцип методу полягає в тому, що каталаза руйнує гідрогену пероксид (H_2O_2), незруйнована частина пероксиду водню при взаємодії з солями молібдену утворює стійкий забарвлений комплекс.

У пробірки вносили 2 мл 0,03% розчину H_2O_2 . Реакцію починали додаванням 0,1 мл досліджуваного зразка. У холосту пробу замість зразка додавали 0,1 мл дистильованої води. Проби витримували 10 хвилин при кімнатній температурі, реакцію зупиняли шляхом додавання 1 мл 4% молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість H_2O_2 додавали 2 мл дистильованої води.

Активність каталази розраховували за формулою:

$$E = (A_{\text{хол}} - A_{\text{досл}}) / a \times t \times K,$$

де E – каталазна активність, $A_{\text{хол}}$ і $A_{\text{досл}}$ – екстинція холостої та дослідної проб, a – вміст білка в пробі, мг, t – час інкубації, K – коефіцієнт мілімолярної екстинції перекису водню, що дорівнює $22,2 \times 10^3 \text{ мМ}^{-1} \times \text{см}^{-1}$. Активність виражали у $\text{нмоль } \text{H}_2\text{O}_2 \times \text{хв}^{-1} \times 1 \text{ мг білка}^{-1}$.



Визначення активності супероксиддисмутази.

Активність СОД визначали методом Чеварі С. [132], який базується на здатності супероксиддисмутази конкурувати з нітросинім тетразолієм за супероксидні аніони, що утворюються в результаті аеробної взаємодії відновленої форми нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАДНН⁺) та феназинметасульфату (ФМС). В результаті цієї реакції нітросиній тетразолій відновлюється з утворенням гідразинтетразолію. У присутності СОД відсоток відновлення зменшується. У пробірку, що містила 50 мкл досліджуваного зразка (0,5 мг білка), додавали 2 мл реагенту 1 (57 мкМ нітросиній тетразолій, 16 мкМ феназинметасульфат на 0,15 М фосфатному буфері з ЕДТА, рН=7,8). Вимірювали поглинання проб на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм. Після цього до кожної проби додавали 100 мкл реагенту 2 (98,5 мкМ НАДНН⁺ на Трис-ЕДТА буфері (рН=8,0)), проби витримували при 30⁰С та повторно визначали екстинкцію через 10 хвилин за тих же умов. Активність СОД визначали у у. о.×хв⁻¹×мг білка⁻¹.

Визначення активності глутатіонпероксидази.

Глутатіонпероксидазну активність визначали методом, за яким поєднували використання в якості субстратів Н₂О₂, відновленої форми глутатіону і визначення зменшення кількості глутатіону в реакції з 5,5'-дітіобіс (2-нітробензойною) кислотою [133]. Сумарну глутатіонпероксидазну активність визначали за накопиченням окисненого глутатіону (GSSG).

До складу реакційної суміші входили 1 мл 0,3 М фосфатного буферу, рН = 7,4; 12 мМ азиду натрію; 6 мМ ЕДТА; 0,5 мл 2,5 мМ GSSG; 0,2 мл досліджуваного зразка; 0,5 мл 1,8 мМ Н₂О₂. Реакцію запускали додаванням пероксиду водню, зупиняли додаванням 10% ТХО через 5 хвилин. Після центрифугування протягом 15 хвилин при 1500 об/хв визначали екстинкцію окисненого глутатіону при $\lambda = 260$ нм. Активність фермента виражали в мкмоль GSSG на 1 мг білка за хв.



Визначення активності глутатіонтрансферази.

Активність глутатіонтрансферази визначали за швидкістю утворення кон'югату відновленого глутатіону (GSH) з 1-хлор-2,4-динітробензолом [134].

Для визначення активності глутатіонтрансферази готували суміш: 1,5 мл 0,1М фосфатного буферу (рН = 6,5); 0,2 мл 10 мМ відновленого глутатіону; 0,1 мл лізату; 0,02 мл 0,1 М 1-хлор-2,4-динітробензолу; потім інкубували протягом 5 хвилин. Ферментативну активність визначали при довжині хвилі 346 нм за накопиченням оптично активного кон'югату з 1-хлор-2,4-динітробензолом і виражали в мкмоль останнього на 1 мг білка за хв.

Визначення активності глутатіонредуктази.

Глутатіонредуктазну активність вимірювали за зменшенням оптичної густини проб у результаті окиснення НАДФНН⁺ [134].

До складу реакційної суміші входили 350 мкл 0,05 М фосфатного буферу (рН = 8,0); 35 мкл 1 мМ ЕДТА; 50 мкл 7,5 мМ GSSG; 50 мкл клітинного лізату; 50 мкл 1,2 мМ НАДФН·Н⁺; потім інкубували протягом 8 хвилин. Активність ферменту визначали за зменшенням кількості НАДФН·Н⁺ при 37⁰С при довжині хвилі 340 нм та виражали в нмолях НАДФН·Н⁺ на 1 мг білка за хв.

Визначення вмісту окисненого та відновленого глутатіону.

Для визначення вмісту відновленого та окисненого глутатіону використовували спектрофлюориметричний метод із використанням ортофталевого альдегіду при різних значеннях рН середовища [135].

Визначення концентрації білка.

Визначення концентрації білка проводили за методом Лоурі, який базується на утворенні забарвлених продуктів ароматичних амінокислот з реактивом Фоліну у поєднанні з біуретовою реакцією на пептидні зв'язки [136].

У дослідну пробірку вливали 400 мкл зразка та 2 мл реактиву С: 10 мл реактиву А (2 г Na₂CO₃ + 400 мг NaOH на 100 мл дистильованої води) і 200 мкл реактиву В (500 мг CuSO₄ × 5H₂O + 1 г Na₃C₆H₅O₇ × 2 H₂O на 100 мл дистильованої води). У контрольну пробу замість досліджуваного зразка



додавали 400 мкл дистильованої води. Через 10 хвилин у пробірки додавали 200 мкл реактиву Фоліна і залишали ще на 30 хвилин для розвитку забарвлення. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 750 нм. Кількість білку визначали за допомогою калібрувального графіку у мкг.

2.3. Біохімічні методи дослідження гомогенату м'яких тканин пародонта щурів за умов полінейропатії

Для біохімічних досліджень використовували 1% гомогенат м'яких тканин пародонта щурів у 10 мМ трис-НСІ буфері (рН 7,4). Гомогенат фільтрували, центрифугували при 1000 об/хв протягом 10 хвилин. Надосадову рідину використовували для біохімічних досліджень, а саме визначали активність каталази, загальну протеолітичну та загальну антитриптичну активність, вміст ТБК-реактантів, молекул середньої маси, окисно-модифікованих протеїнів, вільної фукози та глікозаміногліканів (ГАГ).

Визначення активності каталази.

Активність каталази в тканинах пародонта щурів визначали за Корольок М. А. та співавт., 1988 [131]. До 2 мл 0,003% розчину перекису водню додавали 0,1 мл 1% гомогенату. До контрольної проби замість гомогенату вносили 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняли внесенням 1 мл 4% розчину молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення розчину визначали при довжині хвилі 410 нм, виражали в нкат/г.

Визначення протеїназно-інгібіторного потенціалу м'яких тканин пародонта.

Протеїназно-інгібіторний потенціал у тканинах пародонта вивчали за показниками загальної протеолітичної активності [137] та загальної антитриптичної активності [138]. Протеолітичну активність визначали за збільшенням вільного аміноазоту, який утворюється під час гідролізу білкових молекул. Аміноазот реагуючи з нінгідрином дає синє забарвлення, яке



прямопропорційне вмісту вільних амінокислот. У якості стандарту використовували гліцин.

Визначення антитриптичної активності ґрунтується на вимірюванні різниці між активністю досліджуваної проби, яка містить певну кількість трипсину, та активністю проби, в якій наявні тканинні інгібітори ферменту.

Визначення вмісту ТБК-реактантів.

Вміст ТБК-реактантів в м'яких тканинах пародонта визначали за методикою І.Д. Стальної та Т.Г. Гарішвілі, 1977 [128]. 2-тіобарбітурова кислота при нагріванні з альдегідами утворює триметиновий комплекс, що має максимум світлопоглинання при довжині хвилі 532 нм. Інтенсивність забарвлення розчину при цьому буде пропорційна концентрації ТБК-реактантів.

До 2,5 мл гомогенату додавали 1 мл 17% розчину трихлороцтової кислоти. Струшували, центрифугували 10 хвилин при 3000 об/хв. Відбирали 2 мл надосадової рідини і додавали до нього 1 мл тиобарбітурової кислоти після чого ставили на 10 хвилин на киплячу водяну баню. Охолоджували проточною водою, колориметрували в кюветах з товщиною 5 мм при довжині хвилі 532 нм проти повітря. Концентрацію ТБК-реактантів виражали в мкмоль/г.

Визначення вмісту молекул середньої маси.

Вміст молекул середньої маси визначали за допомогою методики Габриэлян Н.И. шляхом спектрометрії депротейнізованого супернатанту, отриманого після осадження білків розчином трихлороцтової кислоти при довжині хвилі 254 нм [139]. Вміст молекул середньої маси виражали в умовних одиницях.

Визначення вмісту окисно-модифікованих протеїнів.

Вміст окисно-модифікованих протеїнів визначали за методикою, принцип якої базується на спектрофотометричному аналізі карбонільних груп, які утворюються при взаємодії активних форм кисню із залишками амінокислот, із використанням 2,4-динітрофенілгідразину. Вміст окисно-модифікованих протеїнів виражали в умовних одиницях (у.о.) [129].



До 0,1 мл гомогенату додавали 0,5 мл розчину 2,4-дінітрофенілгідразину, суміш інкубували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин та додавали 1 мл розчину трихлороцтової кислоти и центрифугували протягом 2 хвилин. Надосадову рідину зливали, для знебарвлення осаду додавали 1 мл розчину ТХО. Потім тричі промивали осад 1 мл розчину ТХО і декантували пробірки. В осад додавали 3 мл 2,5% розчину NaOH и центрифугували протягом 15 хвилин. Проби колориметрували в кюветах з товщиною 10 мм при довжині хвилі 405 нм проти контролю 2 М розчину NaCl.

Визначення вмісту глікозаміногліканів (ГАГ).

Вміст глікозаміногліканів визначали за методикою Шараєва П. Н. [140], принцип якої полягає у тому, що гексуронові кислоти при нагріванні з сильними мінеральними кислотами перетворюються в альдегід фурфуролу або в його гомологи, які виявляються в вигляді продуктів їх полімеризації з карбазолом.

Визначення вмісту фукози не зв'язаної з білками.

Вміст фукози не зв'язаної з білками досліджували в гомогенаті м'яких тканин пародонта щурів за методом П.Н. Шараєва [141].

Принцип методу заснований на фотометричному визначенні хромогену, що утворюється в умовах послідовної дії на фукозу сульфатної кислоти та солянокислого цистеїну. Для з'ясування похибки на забарвлення, яке може викликатися іншими монозами, оптичну густину визначали при різній довжині хвиль ($\lambda = 396$ та 430 нм). Розрахунок проводили відносно стандартного розчину фукози.

2.4. Математико-статистичні методи

Отримані результати експериментальних досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Віллка. Якщо дані



відповідали нормальному розподілу, то проводили дисперсійний аналіз параметричними методами (ANOVA), а далі попарне порівняння середньоарифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок; достовірними даними вважали ті, що відповідають $p < 0,05$. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу використовували непараметричний метод Крускала-Уолліса з наступним попарним порівнянням непараметричним методом – тест Манна-Вітні.

Для уникнення феномену множинних порівнянь використовували поправку за методом Бонфероні.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилась на ПК із застосуванням програми Microsoft Excel для Windows Professional і містила в собі визначення середніх значень параметрів (M), середньої похибки ($\pm m$).



РОЗДІЛ III

ВПЛИВ ПОЛІНЕЙРОПАТІЙ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ НА ПОКАЗНИКИ КРОВІ ТА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ

Вплив нейротоксичності паклітакселу, стрептозоцину та етанолу на розвиток периферичної полінейропатії відомий, але осторонь залишаються механізми розвитку патологічних змін в органах порожнини рота, зокрема, в тканинах пародонта. Для з'ясування патогенезу розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов моделювання полінейропатії різного генезу ми спиралися на дослідження катаболізму макромолекул сполучної тканини пародонта, протеїназно-інгібіторного потенціалу та про/антиоксидантного балансу. Оскільки полінейропатії мають системний вплив на організм, ми також досліджували зміни показників у сироватці крові щурів за умов моделювання полінейропатії у дослідних тварин. В сироватці крові тварин визначали: рівень загальних, білок-зв'язаних та небілкових сульфгідрильних груп, вміст продуктів ПОЛ та ОМБ, активність глутатіонової антиоксидантної системи та активність ферментів антирадикального захисту.

Нами було встановлено, що у щурів контрольної і дослідної груп на початку моделювання паклітаксел-індукованої полінейропатії поріг больової чутливості (ПБЧ) становив 100%. Вимірювання ПБЧ у щурів контрольної групи на 16й та 25й день експерименту показали його незначне коливання в межах початкового рівня. У дослідних щурів, яким моделювали токсичну полінейропатію шляхом введення паклітакселу спостерігали значне зростання ПБЧ у всі дні вимірювання порівняно з тваринами інтактної групи: на 16й день експерименту ПБЧ зростав в 1,3 раза, а на 25й день – в 1,6 раза. Також відмічалось збільшення ПБЧ на 25 день у порівнянні з 16 днем, що свідчило про розвиток паклітаксел-індукованої полінейропатії.



Використовуючи тензоалгометричний метод, середнє значення ПБЧ, визначене перед початком моделювання стрептозоцин-індукованої полінейропатії приймали за 100%. В результаті проведених досліджень нами встановлено, що у інтактних щурів початковий ПБЧ складав $100,1 \pm 3,4\%$. На 14й та 28й дні у інтактних щурів вимірювання ПБЧ незначно коливався в межах початкового рівня, що є свідченням нормального функціонування нервово-м'язового комплексу у тварин. У щурів, яким моделювали стрептозоцин-індуковану периферійну полінейропатію ПБЧ значно зростав у всі дні вимірювання порівняно з початковим значенням. Так на 14й день після введення стрептозоцину ПБЧ зростав на $22,4 \pm 8,4\%$, а на 28 день – на $100,9 \pm 15,3\%$. Такий результат є свідченням не лише наявності у щурів стрептозоцин-індукованої полінейропатії, а й прогресування захворювання.

Нами встановлено, що у щурів контрольної і дослідної груп на початку моделювання алкогольної полінейропатії ПБЧ становив $100,1 \pm 10,8\%$. У тварин контрольної групи ПБЧ упродовж 72 днів експерименту не зазнавав статистично достовірних змін, а у щурів дослідної групи, яким упродовж 72 днів вводили етанол зростаючої концентрації на 24й день експерименту ПБЧ вірогідно не змінювався, на 48й день – зростав на $45,4\%$, а на 72й день – на $62,9\%$ відносно початкового значення ПБЧ у тварин контрольної групи. Отже, алкоголізація тварин спричиняє розвиток периферичної етанол-індукованої нейропатії.

3.1. Біохімічні показники сироватки крові тварин за умов паклітаксел- та стрептозоцин-індукованої полінейропатії

На сьогодні існує багато досліджень, які свідчать, що виникнення та розвиток різноманітних патологічних процесів супроводжуються активацією вільнорадикальних реакцій перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Вільні радикали, що ініціюють ПОЛ вкрай нестабільні, мають високу електрофільність, за рахунок якої вони викликають окисну модифікацію



різних за хімічною природою субстратів та призводять до структурних змін біомолекул.

Ініціаторами вільнорадикального окислення є активні форми кисню (АФК), вміст яких може зростати під дією різноманітних несприятливих факторів і призводити до розвитку оксидативного стресу. Внаслідок розвитку оксидативного стресу відбувається накопичення продуктів ПОЛ, які є токсичними і зумовлюють метаболічні порушення в організмі та зміну функціонального стану різних систем.

Продукти, які утворюються внаслідок активації ПОЛ, є нестійкими, піддаються окислюваній деструкції та мають цитотоксичну і мутагенну дію, що призводить до порушення обміну речовин у клітинах, активації цитозольних і мембранних ферментів та навіть до апоптозу.

До продуктів ПОЛ належать малоновий діальдегід, дієнові кон'югати та основи Шиффа. Дієнові кон'югати є первинними токсичними метаболітами ПОЛ, які ушкоджують ліпопротеїди, білки та нуклеїнові кислоти. Під час вільнорадикального окислення арахідонової кислоти відбувається відрив водню в альфа-положенні по відношенню до подвійного зв'язку, що призводить до переміщення цього подвійного зв'язку з утворенням дієнових кон'югатів. Дієнові кон'югати є нестійкими і перетворюються на ненасичені альдегіди, одним з яких є малоновий діальдегід. Малоновий діальдегід утворюється з жирних кислот з трьома чи більше подвійними зв'язками. В нормі він бере участь у синтезі простагландинів, прогестерону і інших стероїдів, а при патології «зшиває» молекули ліпідів і знижує текучість клітинних мембран, внаслідок цього порушується фагоцитоз, піноцитоз, клітинна міграція та ін. Продуктами взаємодії карбонільних груп альдегідів та кетонів з вільними аміногрупами радикалів амінокислотних залишків білків є Шиффові основи. Накопичення Шиффових основ дестабілізує мембрани та сприяє апоптозу. Загалом продукти перекисного окиснення ліпідів володіють вираженою цитотоксичністю, пригнічують гліколіз і окисне фосфорилування, мембранні ферменти та рецептори, процеси синтезу біомолекул.



В ході експерименту встановлено, що розвиток стрептозоцин-індукованої полінейропатії у щурів супроводжувався накопиченням продуктів перекисного окислення ліпідів у сироватці крові. Так, у щурів з діабетичною полінейропатією у сироватці крові вміст дієнових кон'югатів збільшується в 1,5 раза порівняно з інтактними тваринами, вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові збільшується в 1,7 раза щодо контролю. Вміст Шиффових основ у сироватці крові щурів з діабетичною полінейропатією зростає в 1,6 раза порівняно з контролем (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів у сироватці крові тварин за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії ($M \pm m$)

Групи тварин	Показник	Дієнові кон'югати, нмоль×мг білка ⁻¹	ТБК-активні продукти, нмоль × мг білка ⁻¹	Шиффові основи, ум. од. × мг білка ⁻¹
1. Інтактні тварини n=9		36,55 ± 3,19	16,25 ± 1,68	4,23 ± 0,41
2. Стрептозоцин-індукована полінейропатія n=9		56,35 ± 4,22*	29,43 ± 2,36*	8,42 ± 0,59*

Примітка: * – $P < 0,05$ відносно інтактних

Збільшення рівня Шиффових основ, кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів, свідчить про окисну полімеризацію модифікованих ліпідів і білків та їх зшивок. Їх утворення відбувається внаслідок взаємодії малонового діальдегіду з аміногрупами амінокислотних радикалів білку. В результаті утворюються Шиффові основи – сполуки, що володіють вираженою стабільністю, повільною утилізацією і здатністю накопичуватися в організмі. Крім того, ці сполуки володіють високою реакційною здатністю і токсичністю, утворюючи міжмолекулярні «зшивки» і, як наслідок порушення структур і функцій біомембран [142].



У щурів з паклітаксел-індукованою полінейропатією в сироватці крові вміст дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та Шиффових основ збільшується в 1,8, 1,9 та 2,3 рази, відповідно, порівняно з цими показниками у інтактних тварин (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові щурів з паклітаксел-індукованою полінейропатією ($M \pm m$)

Групи тварин	Показник	Дієнові кон'югати, нмоль×мг білка ¹	ТБК-активні продукти, нмоль × мг білка ⁻¹	Шиффові основи, ум. од.×мг білка ⁻¹
1. Інтактні тварини n=9		36,45 ± 3,29	16,22 ± 1,64	3,89 ± 0,38
2. Паклітаксел-індукована полінейропатія n=9		71,02 ± 5,96*	36,24 ± 1,98*	11,02 ± 0,94*

Примітка: * – $P < 0,05$ відносно інтактних

Активні форми кисню, крім активації ПОЛ, викликають перекисне окиснення протеїнів або окислювальну модифікацію протеїнів, внаслідок чого виникає окислювальна деструкція білків плазматичних мембран клітин і тканин організму, що призводить до їх деполімеризації та лізису клітин. Підвищення ОМБ є результатом порушення рівноваги між процесами, що регулюють синтез та окиснення протеїнів, і зменшення активності протеолітичних ферментів, які вибірково розщеплюють окисдовані форми білків.

Вважається, що окисна модифікація білків є надійнішим маркером окиснювальних ушкоджень тканин, ніж перекисне окиснення ліпідів, оскільки продукти ОМБ стабільніші, порівняно з пероксидами ліпідів, які швидко



метаболізуються під дією пероксидаз та низькомолекулярних антиоксидантів [143].

Інші дослідники вважають їх раннім індикатором розвитку окисдатовного стресу в організмі [144,145,146]. Доведено, що в умовах окисного стресу та неконтрольованого утворення активних форм кисню домінуючими стають процеси неконтрольованої модифікації білків, що призводить до втрати їх біологічної активності, зокрема, ферментативної, рецепторної та транспортної функцій. Окисна модифікація білків генерує нові антигени та провокує імунну відповідь. Продукти такої модифікації можуть стати причиною вторинного ушкодження інших молекул.

АФК атакують білки по всій довжині поліпептидного ланцюга, порушуючи не тільки первинну, але і вторинну та третинну їх структуру, що призводить до втрати функціональної активності білкової молекули. Практично всі амінокислотні залишки білків здатні до окислення, що призводить до зміни їх функцій. Акцепторними групами, що здатні перехоплювати електрони, взаємодіючи з активними формами кисню та утворюючи аніон-радикали, можуть бути дисульфідні, сульфгідрильні, карбонільні, карбоксильні та аміногрупи білків. Утворення та накопичення таких модифікованих білків порушує нормальне функціонування організму як на клітинному рівні, так і на системному, що призводить до розвитку різних патологічних станів та захворювань [147,148].

В ході експерименту нами встановлено, що при стрептозоцин-індукованій полінейропатії у сироватці крові щурів зростає вміст продуктів ОМБ: нейтральних альдопохідних – у 1,5 раза, нейтральних кетопохідних – у 1,3 раза, лужних альдопохідних – у 1,7 раза та лужних кетопохідних – у 2 раза щодо цих показників у контрольних тварин (табл. 3.3).



Таблиця 3. 3

Вміст продуктів ОМБ у сироватці крові тварин за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії, у. о. × мг білка⁻¹ (M±m)

Групи тварин	Показник	Продукти нейтрального характеру		Продукти лужного характеру	
		356 нм, альдо-похідні	370 нм, кето-похідні	430 нм, альдо-похідні	530 нм, кето-похідні
1. Інтактні тварини n=9		0,106 ± 0,008	0,109 ± 0,009	0,095 ± 0,008	0,039 ± 0,004
2. Стрептозоцин-індукована полінейропатія n=10		0,167 ± 0,012*	0,157 ± 0,011*	0,168 ± 0,012*	0,089 ± 0,007*

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних тварин

При паклітаксел-індукованій полінейропатії у сироватці крові щурів також зростає вміст продуктів окисної модифікації білків: вміст нейтральних продуктів з піками поглинання на 356 нм та 370 нм збільшувався в 1,5 та 1,7 раза відповідно, у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Вміст продуктів ОМБ у сироватці крові щурів з паклітаксел-індукованою полінейропатією, у. о. × мг білка⁻¹ (M±m)

Групи тварин	Показник	Продукти нейтрального характеру		Продукти лужного характеру	
		356 нм, альдо-похідні	370 нм, кето-похідні	356 нм, альдо-похідні	370 нм, кето-похідні
1. Інтактні тварини n=9		0,106 ± 0,008	0,109 ± 0,009	0,095 ± 0,008	0,039 ± 0,004
2. Паклітаксел-індукована полінейропатія n=9		0,172 ± 0,012*	0,193 ± 0,016*	0,151 ± 0,011*	0,063 ± 0,003*

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних тварин



Іншим показником модифікації білків є окиснення їх сульфгідрильних груп, яке може відбуватись як прямим, так і ферментативним шляхом за участю ферменту глутатіонпероксидази та гідропероксидів ліпідів [149,150].

Через свою високу нуклеофільність тіоли в пептидах і білках особливо вразливі до прямого окиснення АФК, а окиснення тіолів призводить до змін у структурі та функції білка. Таким чином, тіоли не тільки є найбільш вразливими мішенями АФК і споріднених окислювачів, але вони також являють собою універсальну і надійну систему захисту, що оберігає від окиснення інші функціональні групи та молекули. Крім того, деякі білкові тіоли вибірково окислюються низькими рівнями окислювачів, і такі окислювальні модифікації відіграють важливу роль у трансдукції сигналу, метаболізмі, а також проліферації та загибелі клітин.

У щурів зі стрептозоцин-індукованою полінейропатією у сироватці крові вміст сульфгідрильних груп знижується: небілкових, білкових SH-груп – у 1,4 раза та загальних SH-груп – у 1,5 раза у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 3.5).

Таблиця 3. 5

Вміст сульфгідрильних груп у сироватці крові тварин за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії, мкмоль × мг білка⁻¹ (M±m)

Показник Групи тварин	Небілкові SH-групи	Білкові SH-групи	Загальні SH-групи
1.Інтактні тварини n=9	0,222 ± 0,019	4,369 ± 0,391	4,709 ± 0,343
2.Стрептозоцин-індукована полінейропатія n=9	0,169 ± 0,012*	3,387 ± 0,319*	3,125 ± 0,244*

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних тварин

Встановлено, що у щурів, яким вводили паклітаксел, у сироватці крові вміст сульфгідрильних груп також знижувався: небілкових SH-груп – у 1,5



раза, білкових SH-груп – у 1,3 раза та загальних SH-груп – в 1,4 раза щодо контролю (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Вміст сульфгідрильних груп у сироватці крові щурів з паклітаксел-індукованою полінейропатією, мкмоль × мг білка⁻¹ (M±m)

Показник Групи тварин	Небілкові SH-групи	Білкові SH-групи	Загальні SH-групи
1.Інтактні тварини n=9	0,221 ± 0,019	4,463 ± 0,399	4,689 ± 0,358
2.Паклітаксел-індукована полінейропатія n=9	0,159 ± 0,013*	3,298 ± 0,319*	3,395 ± 0,342*

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних

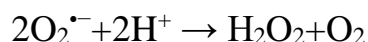
Окисна модифікація білків викликає порушення їх структурної організації, агрегацію та денатурацію, зміну заряду білкової молекули, її чутливість до протеолізу, що може призвести до трансформації або втрати функціональної активності протеїнів. Наслідком цих змін буде порушення стану клітинних мембран (проникності, адгезивних властивостей тощо), зміни активності ферментів, клітинної проліферації тощо. Крім того, утворений пул модифікованих білків робить їх більш чутливими до протеолізу, що сприяє подальшій активації деструктивних процесів. Окиснені білки здатні виступати в якості джерела вільних радикалів, виснажувати запаси клітинних антиоксидантів. У молекулярних механізмах вільнорадикальних процесів окисна модифікація білків може спричинити деструкцію інших молекул клітини, що сприятиме розвитку та прогресуванню захворювань [151,152]. Відповідно, окиснені білки є не тільки показниками ступеня вільнорадикального пошкодження клітини, але і його активними співучасниками.

Пошкоджуючому ефекту вільнорадикальних процесів протистоїть антиоксидантна система клітин, яка здатна його обмежувати за рахунок



злагодженої роботи ферментативних та неферментативних механізмів контролю. Стан антиоксидантної системи ми оцінювали за активністю антирадикальних ферментів: супероксиддисмутази (СОД) та каталази.

Супероксиддисмутази – це група ферментів, які містять в своєму активному центрі іони металів перехідної групи (Cu, Zn, Mn) та здатні каталізувати реакцію дисмутації супероксидного аніон-радикалу за рівнянням:



Супероксиддисмутаза відіграє важливу роль у захисті клітин від ушкоджуючої дії супероксидного радикала і є головним ферментом внутрішньоклітинної антиоксидантної системи. СОД не лише займається стабілізацією клітинних мембран, запобігаючи таким чином процесам перекисного окислення ліпідів, а і знижує рівень $\text{O}_2^{\cdot-}$, захищаючи при цьому від його дезактивуючої дії такі антиоксидантні ферменти, як каталаза і глутатіонпероксидаза.

Таблиця 3.7

Активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові щурів при стрептозоцин-індукованій полінейропатії ($M \pm m$)

Групи тварин \ Показник	Активність СОД, ум. од. $\times \text{хв}^{-1} \times \text{мг білка}^{-1}$	Активність каталази, нмоль $\times \text{хв}^{-1} \times \text{мг білка}^{-1}$
1. Інтактні тварини n=9	0,058 \pm 0,004	2,29 \pm 0,21
2. Стрептозоцин-індукована полінейропатія n=10	0,103 \pm 0,008*	1,54 \pm 0,15*

Примітка: * – $P < 0,05$ відносно інтактних тварин



За умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії в сироватці крові супероксиддисмутазна активність збільшується в 1,5 раза, а каталазна активність знижується в 1,4 раза порівняно з контролем (табл. 3.7).

Це свідчить про підвищену продукцію супероксиду-аніон радикалу. Так як супероксиддисмутаза інактивує супероксидний аніон радикал через його дисмутацію в пероксид водню, який знешкоджується каталазою, то збільшена супероксиддисмутазна активність на тлі зниження каталазної свідчить про накопичення пероксиду водню в сироватці крові за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії.

За умов паклітаксел-індукованої полінейропатії у сироватці крові тварин знижується активність супероксиддисмутази – у 3,9 раза, а каталазна активність – у 1,6 раза порівняно з цими показниками у контрольних щурів (табл. 3.8.).

Таблиця 3. 8

Активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові щурів за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії (M±m)

Групи тварин	Показник	Активність СОД, ум. од. × хв ⁻¹ × мг білка ⁻¹	Активність каталази, нмоль × хв ⁻¹ × мг білка ⁻¹
1.Інтактні тварини n=9		0,058 ± 0,004	2,29 ± 0,21
2.Паклітаксел-індукована полінейропатія n=9		0,016 ± 0,001*	1,41 ± 0,12*

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних тварин

Важливе місце у формуванні антиоксидантного захисту організму займає тіол-дисульфідна глутатіонова окисно-відновна система та її ферменти, яка здійснює антиоксидантні функції, бере участь у біотрансформації екзогенних та ендогенних сполук та підтримує окисно-відновний гомеостаз.



Глутатіонова система складається з глутатіонзалежних ферментів (глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази, глутатіонредуктази) та відновленого глутатіону [153].

Глутатіонпероксидази – це загальна назва сімейства ізоферментів, які каталізують відновлення перекису водню або органічних гідропероксидів до води або відповідних спиртів, використовуючи відновлений глутатіон як донор електронів. Глутатіонпероксидаза може безпосередньо відновлювати гідропероксиди фосфоліпідів, гідропероксиди жирних кислот і гідропероксиди холестерину, які утворюються після перекисного окиснення мембран і окиснення ліпопротеїнів.

Глутатіонтрансферази відіграють вагомую роль в клітинних окисно-відновних процесах, що каталізують кон'югацію глутатіону з рядом неполярних сполук ендо- та екзогенного походження, які мають в своєму складі електрофільні атоми карбону, сульфору, нітрогену і фосфору, що є важливим у захисті клітин від токсичної дії цих сполук [154]. Глутатіонредуктаза це фермент, що відіграє центральну роль в метаболізмі глутатіону, пов'язуючи клітинний пул НАДФН з пулом тіолу/дисульфїду. Таким чином, глутатіонредуктаза допомагає підтримувати сталість внутрішньоклітинного середовища внаслідок створення високого рівня відновленого глутатіону та низького рівня окисленого.

Таким чином наші подальші експерименти були спрямовані на дослідження в сироватці крові щурів з стрептозоцин-індукованою полінейропатією глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи, яка включає глутатіон і глутатіонзалежні ферменти – глутатіонпероксидазу, глутатіонтрансферазу і глутатіонредуктазу.

Встановлено, що стрептозоцин-індукована полінейропатія не впливала на рівень відновленого глутатіону у сироватці крові у щурів. У сироватці крові щурів із полінейропатією рівень окисленого глутатіону зменшувався в 1,2 раза порівняно з контролем. Активність глутатіонредуктази в сироватці крові у щурів з стрептозоцин-індукованою полінейропатією була в 1,8 раза нижче, ніж



у інтактних тварин. Активність глутатіонтрансферази у щурів з діабетичною полінейропатією зменшувалася в 1,2 раза порівняно з контролем. У щурів з діабетичною полінейропатією активність глутатіонпероксидази зменшувалася в 1,5 раза порівняно з контролем (табл. 3. 9).

Таблиця 3. 9

Вміст відновленого та окисленого глутатіону, активність ферментів глутатіонової системи у сироватці крові щурів з стрептозоцин-індукованою полінейропатією ($M \pm m$)

Показник Групи тварин	Відновлений глутатіон, нмоль GSH/мг білку	Окислений глутатіон, нмоль GSSG/мг білку	Глутатіон редуктаза, нмоль НАДФН/хв*мг білку	Глутатіон трансфераза, нмоль/хв*мл	Глутатіон пероксидаза, мкмоль GSH/хв*мл
1. Інтактні тварини n=9	1,00±0,01	0,319±0,003	36,25±2,14	323,65±12,98	54,23±2,19
2. Стрептозоцин-індукована полінейропатія n=10	1,04±0,03	0,269±0,005*	21,36±0,72*	289,05±21,23*	36,12±1,97*

Примітка: * – $P < 0,05$ відносно інтактних тварин

Активність глутатіонредуктази в сироватці крові щурів з паклітаксел-індукованою полінейропатією була в 1,4 раза менша, ніж у контролі. Інші показники глутатіонової антиоксидантної системи у сироватці крові за умов паклітаксел-індукованої токсичної полінейропатії статистично не змінювалися (табл. 3.10).

Фермент глутатіонредуктаза запобігає надмірному утворенню гідроксильних радикалів, синглетного кисню та різних електрофілів. Співвідношення GSSG / GSH, що присутнє в клітині, є ключовим фактором підтримання окисно-відновного балансу всередині клітини, тобто є дуже важливим, щоб клітина утримувала досить високий рівень відновленого глутатіону та, в свою чергу, низький окисленого і саме цей баланс



підтримується глутатіонредуктазою, що каталізує відновлення GSSG до GSH [155].

Таблиця 3. 10

Вміст відновленого та окисленого глутатіону, активність ферментів глутатіонової системи у сироватці крові щурів з паклітаксел-індукованою полінейропатією (M±m)

Показник Групи тварин	Відновлений глутатіон, нмоль GSH/мг білку	Окислений глутатіон, нмоль GSSG/мг білку	Глутатіон редуктаза, нмоль НАДФН/хв*мг білку	Глутатіон трансфераза, нмоль/хв*мл	Глутатіон пероксидаза, мкмоль GSH/хв*мл
1. Інтактні тварини n=9	1,00±0,010	0,319±0,003	36,250±2,14	323,65±12,98	54,23±2,19
2. Паклітаксел-індукована полінейропатія n=9	1,011±0,012	0,328±0,007	27,099±1,12*	311,47±12,29	61,37±4,23

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних тварин

Усі види полінейропатій супроводжуються розвитком карбонільно-оксидативного стресу, про що свідчить вірогідне збільшення вмісту продуктів окисної модифікації білків та вмісту продуктів ПОЛ порівняно з цими показниками у інтактних тварин. За цих умов також спостерігається зменшення вмісту сульфгідрильні груп порівняно з контролем [156].

3.2. Вплив паклітаксел-, етанол- та стрептозоцин-індукованої полінейропатії на тканини пародонта тварин

Тканини пародонта (цемент, періодонт, альвеолярний відросток щелеп та ясна) є сполучнотканинними структурами, за допомогою яких зуби фіксуються і утримуються в лунці альвеолярного відростка. Естрацелюлярний матрикс основної речовини сполучної тканини пародонта складається з глікокон'югатів – глікопротеїдів та протеогліканів. Вміст вільної фукози, не



зв'язаної з білками, є інформативним біомаркером деполімеризації фукопротеїдів екстрацелюлярного простору, а вміст глікозаміногліканів, які є вуглеводними компонентами протеогліканів – індикатор підвищеного катаболізму протеогліканів. Тому для оцінки деполімеризації фукопротеїнів сполучної тканини пародонта обрали визначення вмісту вільної фукози, а протеогліканів – вміст глікозаміногліканів у гомогенаті пародонта щурів, яким моделювали різного генезу полінейропатії.

Нами встановлено, що за умов розвитку паклітаксел-індукованої полінейропатії у тканинах пародонта щурів вірогідно збільшується вміст глікозаміногліканів у 3,8 раза та у 1,3 раза вміст вільної фукози, не зв'язаної з білком, порівняно з цими показниками у інтактних тварин (табл. 3.11) [157].

Це є свідченням того, що полінейропатія індукована введенням цитостатика паклітакселу сприяє підвищеному катаболізму глікопротеїнів естрацелюлярного матриксу м'яких тканин пародонта щурів.

Таблиця 3.11

Вміст вільної фукози, не зв'язаної з білками та глікозаміногліканів у м'яких тканинах пародонта щурів за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії (M±m)

Групи тварин	Уміст ГАГ, мкмоль/г	Вміст фукози, мкмоль/г
1. Інтактні n = 10	0,61±0,05	7,93±0,19
2. Паклітаксел-індукована полінейропатія n = 12	2,32±0,067*	10,61±0,38*

Примітка: *P < 0,05 – у порівнянні з інтактними тваринами

За умов розвитку діабетичної полінейропатії, спричиненої введенням стрептозоцину у м'яких тканинах пародонта щурів збільшується вміст



вільної фукози, не зв'язаної з білком у 1,3 раза та у 1,6 раза вміст глікозаміногліканів порівняно з цими показниками у інтактних тварин (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Вміст вільної фукози, не зв'язаної з білком та глікозаміногліканів у м'яких тканинах пародонта щурів за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії (M±m)

Групи тварин	Уміст ГАГ, мкмоль/г	Вміст фукози, мкмоль/г
1. Інтактні n = 10	0,61±0,05	7,93±0,19
2. Стрептозоцин-індукована полінейропатія n = 12	0,99±0,03*	10,61±0,38*

Примітка: *P < 0,05 – у порівнянні з інтактними тваринами

Аналізуючи вміст вільної фукози, не зв'язаної з білком, як мономера фукопротеїдів та ГАГ, як гетерополісахаридів протеогліканів, у м'яких тканинах пародонта щурів за умов 72-х денного введення етилового спирту зростаючої концентрації нами отримано відповідно: збільшення у 1,4 раза та у 2,8 раза порівняно з інтактними тваринами (табл. 3. 13). Це свідчить про те, що за умов довготривалого введення етилового спирту тваринам, спостерігається підвищена деполімеризація фукопротеїдів та протеогліканів сполучної тканини пародонта.

Таким чином, паклітаксел, стрептозоцин та етанол сприяють підвищеному розпаду біополімерів сполучної тканини пародонта щурів.



**Вміст вільної фукози, не зв'язаної з білком та глікозаміногліканів
у м'яких тканинах пародонта щурів за умов етанол-індукованої
полінейропатії (M±m)**

Групи тварин	Уміст ГАГ, мкмоль/г	Вміст фукози, мкмоль/г
1. Інтактні n = 10	0,61±0,05	7,93±0,19
2. Етанол-індукована полінейропатія n = 9	1,68 ± 0,17*	10,90±0,15*

Примітка: *P < 0,05 – у порівнянні з інтактними тваринами

Відомо, що система протеолізу відіграє значну роль в регуляції більшості фізіологічних процесів, що відбуваються в організмі. При різних патологічних станах відбувається активація протеолітичних ферментів, що є важливою патогенетичною ланкою в розвитку запальних та деструктивних змін.

Інгібітори протеолізу або антипротеїнази містяться в тканинах та крові і є одним з механізмів захисту організму від протеолітичних ферментів ендogenous і екзогенного походження. Порушення рівноваги в системі протеїнази – їх інгібітори призводить до виникнення різних патологічних станів.

Процеси ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини пародонта є важливою передумовою збереження цілісності зубного ряду та фіксації зуба в альвеолі. Ремоделювання контролюється багатьма факторами, зокрема, металоматриксними протеїназами баланс яких залежить від загальної інгібіторної активності, тому дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу м'яких тканин пародонта за умов полінейропатій є важливим інформативним показником розвитку патологічних процесів. Протеїназно-інгібіторний баланс може мати компенсаторний або



декомпенсаторний характер, що залежить від співвідношення протеїназ та їх інгібіторів в біологічному матеріалі.

Нами встановлено вірогідне зменшення загальної протеолітичної активності у м'яких тканинах пародонта щурів з паклітаксел-індукованою полінейропатією на 12% порівняно з інтактними тваринами. Загальна антитриптична активність достовірно зростала у тканинах пародонта тварин з токсичною полінейропатією на 20% у порівнянні з інтактними щурами, що свідчить про зміни протеїназно-інгібіторного балансу за компенсаторним типом (табл. 3. 14).

Таблиця 3. 14

Протеїназно-інгібіторний баланс м'яких тканин пародонта щурів за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії (M±m)

Групи тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг	Загальна протеолітична активність, мкг/г•хв
1. Інтактні n = 10	33,19±1,31	3,17±0,01
2. Паклітаксел-індукована полінейропатія n = 12	41,25±1,07*	2,8±0,19*

Примітка: *P < 0,05 – у порівнянні з інтактними тваринами

Аналізуючи протеїназно-інгібіторний баланс у тканинах пародонта щурів за умов розвитку стрептозоцин-індукованої діабетичної полінейропатії нами встановлено, що загальна протеолітична активність вірогідно зростає у 1,1 раза на тлі достовірного збільшення загальної антитриптичної активності у 1,7 раза порівняно з цими показниками у контрольних тварин (табл. 3. 15).

Таким чином, умов стрептозоцин-індукованої діабетичної полінейропатії у м'яких тканинах пародонта протеїназно-інгібіторний баланс змінюється за компенсаторним типом.



**Протеїназно-інгібіторний баланс м'яких тканин пародонта щурів
за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії (M±m)**

Групи тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг	Загальна протеолітична активність, мкг/г•хв
1. Інтактні n = 10	33,19±1,31	3,17±0,01
2. Стрептозоцин-індукована полінейропатія n = 12	53,85±0,71*	3,41±0,03 *

Примітка: *P < 0,05 – у порівнянні з інтактними тваринами

Нами встановлено, що 72-денне введення етилового спирту зростаючої концентрації у щурів зменшувало у м'яких тканинах пародонта загальну протеолітичну активність на 13,5% на тлі зменшення активності інгібіторів протеїназ на 7,8% у порівнянні з цими показниками у інтактних тварин (табл. 3.16).

**Загальна протеолітична та антитриптична активність м'яких
тканин пародонта щурів за умов
етанол-індукованої полінейропатії (M±m)**

Групи тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг	Загальна протеолітична активність, мкг/г•хв
1. Інтактні n = 10	33,19±1,31	3,17±0,01
2. Етанол-індукована полінейропатія n = 9	30,00±0,63*	2,74±0,08*

Примітка: *P < 0,05 – у порівнянні з інтактними тваринами



Таким чином, за умов моделювання полінейропатій різного генезу нами встановлено зміни протеїназно-інгібіторного потенціалу тканин пародонта за компенсаторним типом.

Вільнорадикальні процеси – це загальнобіологічний механізм захисту й ушкодження тканин. У нормі вони беруть участь у енергетичних процесах, у транспортуванні електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій, проліферації та диференціації клітин, у регуляції активності ферментів та ін.

Відомо, що при надлишку активні форми кисню (АФК) легко вступають в біохімічні реакції з найрізноманітнішими класами речовин спричиняючи їх окисну модифікацію та деструкцію. Висока реакційна здатність АФК може спричинити незворотне пошкодження таких біологічно важливих молекул, як ДНК, РНК, білків, ліпідів, що призводить до порушення структури і функції біомембран, окисній модифікації протеїнів, мутагенезу та подальшого цитолізу.

Для оцінки інтенсивності вільно-радикальних процесів у м'яких тканинах пародонта щурів за умов полінейропатій різного генезу визначали вміст окисно-модифікованих білків, що є найбільш раннім маркером оксидативного стресу, вміст ТБК-реактантів, як вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів та для оцінки антиоксидантного захисту – активність каталази.

Посилення процесів вільно-радикального окиснення також супроводжується розвитком ендогенної інтоксикації, важливим показником якої є молекули середньої маси (МСМ), які є продуктами деградації білків та їхніх комплексів і відіграють роль ендотоксинів. Багато авторів розглядають саме МСМ, як універсальний біохімічний маркер, що відображає рівень патологічного білкового метаболізму.

Паклітаксел-індукована полінейропатія супроводжується розвитком карбонільно-оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта щурів, про що свідчить вірогідне збільшення вмісту окисно-модифікованих білків на 29% та вмісту ТБК-реактантів на 25% порівняно з цими показниками у інтактних



тварин. Активність каталази у тканинах пародонта тварин достовірно зростала у 1,4 раза за умов введення паклітакселу у порівнянні з цим показником у контрольних щурів. За цих умов також спостерігається зростання у тканинах пародонта вмісту молекул середньої маси на 12% порівняно з контролем. (табл. 3. 17).

Таблиця 3. 17

Показники оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта щурів за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії (M±m)

Групи тварин	Активність каталази, мккат/г·хв	Вміст ОМБ, ум.од.	Вміст ТБК-реактантів, мкмоль/г	Уміст молекул середньої маси, ум.од.
1. Інтактні n = 10	0,27±0,04	1,35±0,01	2,38±0,11	0,29±0,02
2. Паклітаксел-індукована полінейропатія n = 12	0,38± 0,025*	1,89±0,032*	3,17 ± 0,18*	0,33±0,01*

Примітка: *P < 0,05 – у порівнянні з інтактними тваринами

Таким чином, за умов моделювання паклітаксел-індукованої полінейропатії розвивається пародонтальний синдром з підвищеним катаболізмом глікокон'югатів міжклітинної речовини сполучної тканини за рахунок протеїназно-інгібіторного дисбалансу та оксидативного стресу [157].

За умов розвитку стрептозоцин-індукованої полінейропатії, на 30-й день експерименту нами встановлено розвиток оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта тварин, про що свідчить достовірне зростання вмісту ТБК-активних продуктів на 46%, окисно-модифікованих білків на 23% та молекул середньої маси на 12% у порівнянні з цими показниками у інтактних тварин. За цих умов активність антиоксидантного ферменту каталази у тканинах пародонта тварин достовірно знижується на 59% порівняно з



інтактними тваринами (табл. 3. 18).

Таблиця 3. 18

Показники оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта щурів за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії (M±m)

Групи тварин	Активність каталази, мккат/г·хв	Вміст ОМБ, ум.од.	Вміст ТБК-реактантів, мкмоль/г	Уміст молекул середньої маси, ум.од.
1.Інтактні n = 10	0,27±0,04	1,35±0,01	2,41±0,13	0,29±0,02
2. Стрептозоцин-індукована полінейропатія n = 12	0,11±0,01*	1,76±0,03*	4,45±0,03*	0,33±0,01*

Примітка: *P < 0,05 – у порівнянні з інтактними тваринами

Отже, за умов моделювання стрептозоцин-індукованої діабетичної полінейропатії у м'яких тканинах пародонта розвивається оксидативний стрес який разом з протеїназно-інгібіторним дисбалансом сприяє підвищеній деполімеризації глікокон'югатів сполучної тканини [158].

За умов розвитку алкогольної полінейропатії, на 72-й день експерименту нами встановлено розвиток оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта тварин, про що свідчить достовірне зростання вмісту окисно-модифікованих білків у 1,3 раза у тканинах пародонта щурів на тлі зростання активності каталази у 1,3 раза у порівнянні з цими показниками у інтактних тварин. За цих умов спостерігається зростання вмісту вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів ТБК-активних сполук у 1,7 раза, а також зростання вмісту молекул середньої маси у 1,1 раза порівняно з цими показниками у інтактних тварин (табл. 3.19). Отже, етанол-індукована полінейропатія викликає розвиток оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта [159], що підтверджується іншими дослідниками, які вивчали вплив етанолу на окисно-відновні процеси в органах порожнини рота тварин.



Показники оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта щурів за умов етанол-індукованої полінейропатії (M±m)

Групи тварин	Активність каталази, мккат/Г·хв	Вміст ОМБ, ум.од.	Вміст ТБК-реактантів, мкмоль/Г	Уміст молекул середньої маси, ум.од.
1. Інтактні n = 10	0,27±0,04	1,35±0,01	2,41±0,13	0,29±0,02
2. Етанол-індукована полінейропатія n = 9	0,36±0,03*	1,74±0,03*	4,21±0,13*	0,32±0,01*

Примітка: *P < 0,05 – у порівнянні з інтактними тваринами

Висновки до розділу:

1. При моделюванні периферичної полінейропатії у тварин шляхом введення паклітакселу, стрептозоцину та етанолу спостерігається розвиток патологічних змін у м'яких тканинах пародонта.

2. Механізмами розвитку патологічних змін у м'яких тканинах пародонта щурів за умов паклітаксел-, стрептозоцин-, етанол-індукованої периферичної полінейропатії є підвищений катаболізм глікокон'югатів сполучної тканини, розвиток оксидативного стресу і протеїназно-інгібіторного дисбалансу.

Публікації:

1. Tykhonovych KV, KotvytskaAA, Beregovyi SM, NaporadaKS. Development of pathological changes in the oral cavity organs of animals under conditions of polyneuropathies of different genesis. Med. and Ecol. probl.2023Dec.29;27(5-6):31-4. <https://ecomед-journal.org/index.php/journal/article/view/287>



2. Kotvytska AA, Tykhonovych KV, Kryvoruchko TD, Neporada KS, Beregovyi SM. Paclitaxel-induced neuropathy induces changes in oral cavity organs of rats . Regul. Mech. Biosyst. 2023Feb.7;14(1):102-5.
<https://medicine.dp.ua/index.php/med/article/view/862>

3. Kotvytska AA, Kryvoruchko TD, Neporada KS, Beregovyi SM. Development of periodontal syndrome in rats under streptozocin-induced diabetic neuropathy. MCCh. 2021 Dec. 14;(3):36-41.
<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/12579>

4. Kotvytska AA, Tykhonovych KV, Kryvoruchko TD, Beregovyi SM, Neporada KS. The state of periodontal tissues in rats against the background of their long-term alcoholization. Fiziolohichniy. 11 berez. 2022;68(2):23-8.
<https://doi.org/10.15407/fz68.02.023>



РОЗДІЛ IV

ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ КОКАРБОКСИЛАЗИ, НІКОТИНАМІДУ, ЦІАНОКОБАЛАМІНУ, АТФ НА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ПАКЛІТАКСЕЛ-, СТРЕПТОЗОЦИН- ТА ЕТАНОЛ- ІНДУКОВАНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

Протягом багатьох років важливою складовою терапії при широкому спектрі запальних і дегенеративних захворювань нервової системи є застосування нейротропних вітамінів групи В. Беручи участь в численних біохімічних процесах, нейротропні вітаміни виступають в ролі коферментів цілого ряду найважливіших реакцій в нервовій системі, забезпечуючи тим самим її нормальне функціонування, антиоксидантну, анальгезивну та регенеративну дію [160,161].

P. Nedeljković et al. підкреслюють позитивний вплив вітамінів на клітинний метаболізм, оскільки вони запобігають дії пошкоджуючих чинників, стимулюють активність антиоксидантних систем захисту, забезпечують нормалізацію окисно-відновних процесів та процесів які забезпечують клітини енергією [162].

В останні роки значна увага надається вивченню впливу на організм не лише окремих вітамінів, але і їх комплексів. У нашому дослідженні ми використали комплекс вітамінів В1, В12, В5 та АТФ за здатністю впливати на відновлення функцій нервової системи та як засіб корекції нейротоксичності.

Вітамінні препарати тіаміну, ніацину, ціанокобаламіну та АТФ, це препарати, призначення яких полягає не лише в поповненні дефіциту певних вітамінів, а в першу чергу, в активуванні їх внутрішньоклітинного обміну та здатності посилювати їх регуляторну дію на клітинний метаболізм. Унікальність нейротропної вітамінотерапії обумовлена складністю і багатогранністю механізмів біологічної дії цих вітамінів, що включає



особливості їх транспортування в біологічних системах, біотрансформацію, чисельні функціональні ефекти цих молекул та їх похідних у всіх метаболічних процесах, залучення низки протеїнів та інших низькомолекулярних біорегуляторів. Композиція кількох функціонально пов'язаних вітамінів та біологічно активних речовин, що синергічно діють на певні ланки клітинного обміну, мають значну перевагу у ефективності дії на організм людини у порівнянні зі монотерапією.

Тіамін є похідним тіаміндифосфату, який входить до складу ферментів та мультиферментних комплексів, які забезпечують енергією нервові клітини, що необхідна для синтезу нуклеїнових кислот, нейромедіаторів та мієліну. Він необхідний для утворення ацетилхоліну, отже, для діяльності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи та функцій органів і систем, що знаходяться під її регуляторним впливом [163, 164].

Тіаміндифосфат кофермент піруватдегідрогеназного та альфа-кетоглутаратдегідрогеназного комплексів і транскетолази. Завдяки цьому бере участь в окисненні пірувату й альфа-кетоглутарату в мітохондріях, а отже, у енергозабезпеченні клітин. Транскетолаза забезпечує перебіг неокиснювальної фази пентозофосфатного циклу альтернативного окислення глюкози, який необхідний для відновлення НАДФ⁺ і синтезу рибозо-5-фосфату. За рахунок цього, тіамін необхідний для синтезу жирних кислот, холестеролу, стероїдних гормонів, біотрансформації ксенобіотиків тощо. Рибозо-5-фосфат використовується для біосинтезу рибонуклеотидів.

В медицині вітамін В1 широко використовують у вільному вигляді та у вигляді тіаміндифосфату (кокарбоксілази) при ураженні центральної і периферичної нервової системи, серцево-судинних патологіях, при ускладненні цукрового діабету, зокрема, діабетичній нейропатії та інших захворюваннях.

Нікотинамід у клітинах перетворюється в піридинові коферменти нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД⁺) і нікотинамідаденіндинуклеотид фосфат (НАДФ⁺). Процес утворення НАД⁺ здійснюється під впливом специфічних пірофосфорилаз, розміщених як у цитоплазмі, так і в



мітохондріях. НАДФ⁺ утворюється в цитоплазмі з НАД⁺ за допомогою специфічної кінази. НАД⁺ і НАДФ⁺ виявлені в усіх типах клітин: у клітинах печінки приблизно 60 % усього вмісту НАД⁺ знаходиться в мітохондріях, а 40% – у цитоплазмі. Обидва коферменти легко окиснюються і відновлюються за допомогою специфічних дегідрогеназ. Отже, вітамін В5 бере участь в енергозабезпеченні клітин і в знешкодженні шляхом окиснення природних та чужорідних речовин. НАДФН·Н⁺ як донор атомів водню використовується в біосинтетичних відновних реакціях та є кофактором ферментів мікосомального окиснення. Також НАД⁺ є субстратом для реакції полі-АДФ-рибозилування. НАД⁺ і НАДФ⁺ виступають також у ролі алостеричних ефекторів ферментів енергетичного обміну.

Основна функція коферментних форм вітаміну В12 полягає у перенесенні метильних груп та іонів водню, завдяки чому він відіграє важливу роль в амінокислотному і білковому обміні. Похідні ціанокобаламіну метилкобаламін і 5-дезоксаденозилкобаламін беруть участь в процесах синтезу холіну, лецитину, креатину, тимідилових дезоксирибонуклеотидів та інших речовин. Вітамін В12 необхідний для розвитку, мієлінізації та функціонування нервової системи, еритропоезу і синтезу нуклеїнових кислот [165]. Кобаламінові кофактори метіонінсинтази, що каталізує перетворення гомоцистеїну в амінокислоту метіонін разом з тетрагідрофолатом приймають участь у фолатному циклі. Метіонін необхідний для утворення S-аденозилметіоніну, універсального донора метильного радикалу для майже 100 різних субстратів, включаючи нуклеотиди для ДНК, РНК, білки, фосфоліпиди, синтезу креатину та карнітину. L-метилмалоніл-КоА-мутаза, коферментом якої є 5-дезоксаденозилкобаламін перетворює L-метилмалоніл-КоА на сукциніл-КоА в метаболізмі пропіонату та жирних кислот з непарною кількістю атомів Карбону.

Пурини та їх похідні, особливо аденозин і АТФ, є ключовими молекулами, що контролюють внутрішньоклітинний енергетичний гомеостаз



і синтез нуклеотидів. Крім того, пурини підтримують, як месенджери, пуринергічну передачу сигналіngu. Пурини діють як ендogenousні ліганди, які зв'язуючись з мембранними пуринорецепторами, активують їх і, таким чином опосередковують позаклітинну комунікацію. Пуринергічна сигналізація перехресно пов'язана з іншими системами передачі для координації численних аспектів клітин, таких як проліферація, диференціювання, міграція, апоптоз та інші фізіологічні процеси, важливі для належного функціонування організмів [166].

Пуринергічні рецептори поділяються на два класи на основі селективності агоністів, а саме аденозинові рецептори P1 і нуклеотидні рецептори P2 [167,168]. Ці рецептори додатково поділяються на кілька підтипів, які експресуються в клітинах і активуються різними похідними пуринів, тим самим виконуючи специфічні фізіологічні функції [169]. Пурини також мають антиоксидантні та протизапальні властивості і беруть участь в енергетичному гомеостазі клітин. Таким чином, коли пуринергічна сигналізація представляє гомеостатичний дисбаланс, стабільність і виживання клітин стають під загрозою [170,171].

4.1. Вплив комплексу нейротропних вітамінів та АТФ на поріг больової чутливості у тварин за умов моделювання полінейропатії різного генезу

Нами встановлено, що стрептозоцин у щурів викликав цукровий діабет з розвитком діабетичної полінейропатії, проявом якої було зростання порогу больової чутливості (ПБЧ). В результаті проведених досліджень встановлено, що у контрольних тварин початковий ПБЧ складав $100,1 \pm 3,4\%$ та на 14-й, 28-й дні вимірювання незначно коливався в межах початкового рівня, що є свідченням нормального функціонування нервово-м'язового комплексу у щурів інтактної групи. У тварин, яким моделювали діабетичну полінейропатію ПБЧ значно зростав у всі дні вимірювання порівняно з



початковим значенням: на 14-й день після введення стрептозоцину – на $22,4 \pm 8,4\%$ ($P < 0,05$), а на 28-й день – на $100,9 \pm 15,3\%$ ($p < 0,001$). А у групи щурів, яким вводили комплекс вітамінів та АТФ протягом 9 днів ПБЧ зменшився до $109,2 \pm 3,4\%$ ($P < 0,001$) у порівнянні з групою щурів з стрептозоцин-індукованою полінейропатією без корекції та вірогідно не відрізнявся від рівня ПБЧ у інтактних тварин.

На 24-й день алкоголізації тварин ПБЧ вірогідно не змінювався, на 48-й день – зростав на $45,4\%$ ($P < 0,05$) та на 72-й день – на $62,9\%$ ($P < 0,05$) порівняно з початковим значенням та таким у тварин інтактної групи. Введення кокарбоксілази, нікотинамід, ціанокобаламіну та АТФ упродовж 9 днів після моделювання алкогольної нейропатії ПБЧ вірогідно зменшувався до $108,2 \pm 2,4\%$ ($P < 0,001$) порівняно з групою щурів з алкогольною нейропатією без корекції та не відрізнявся від рівня ПБЧ у інтактних тварин.

За умов моделювання паклітаксел-індукованої полінейропатії нами встановлено, що у дослідних тварин на 16-й день після введення паклітакселу ПБЧ збільшився на $39,0\%$ ($P < 0,01$) по відношенню до початкового значення; на 25-й день після першої ін'єкції паклітакселу ПБЧ збільшувався на $69,1\%$ ($P < 0,001$) в порівнянні з нульовим днем. Після 9-денного введення комплексу вітамінів та АТФ тваринам з підтвердженою полінейропатією спостерігали достовірне зниження ПБЧ у порівнянні з тваринами, яким вводили паклітаксел без корекції на $40,9\%$.

Отже, комплекс нейтротропних вітамінів та АТФ відновлює больову чутливість, про що свідчить вірогідне зменшення ПБЧ у тварин за умов введення стрептозоцину, паклітакселу та етанолу.

4.2. Вплив комплексу кокарбоксілази, нікотинамід, ціанокобаламіну, АТФ на біохімічні показники сироватки крові тварин за умов паклітаксел- та стрептозоцин-індукованої полінейропатії.



В ході експерименту встановлено, що розвиток стрептозоцин-індукованої полінейропатії у щурів супроводжувався накопиченням продуктів перекисного окислення ліпідів у сироватці крові. Так, у щурів з діабетичною полінейропатією спричиненою стрептозоцином у сироватці крові вміст дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та Шиффових основ достовірно зростає порівняно з вмістом цих продуктів у інтактних тварин.

При корекції виявлених змін комплексом вітамінів та АТФ спостерігається достовірне зниження вмісту всіх продуктів ПОЛ: дієнових кон'югатів на 22%, ТБК-активних продуктів на 18% та Шиффових основ на 35% у порівнянні з тваринами, яким моделювали стрептозоцин-індуковану полінейропатію без корекції (табл. 4. 1).

Таблиця 4. 1

Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів у сироватці крові тварин за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Показник Групи тварин	Дієнові кон'югати, нмоль×мг білку ⁻¹	ТБК-активні продукти, нмоль × мг білку ⁻¹	Шиффові основи, ум. од. × мг білку ⁻¹
1. Інтактні тварини n=9	36,55 ± 3,19	16,25 ± 1,68	4,23 ± 0,41
2. Стрептозоцин n=9	56,35 ± 4,22*	29,43 ± 2,36*	8,42 ± 0,59*
3. Стрептозоцин + корекція n=9	43,64 ± 2,11#	24,19 ± 2,06*/#	5,44 ± 0,53#
4. Вітаміни та АТФ n=9	33,42 ± 4,45	17,78 ± 2,34	4,56 ± 0,34

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи стрептозоцин



У щурів з паклітаксел-індукованою полінейропатією в сироватці крові вміст дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та Шиффових основ збільшується в 1,8, 1,9 та 2,3 рази, відповідно, у порівнянні з цими показниками у інтактних тварин.

Введення комплексу вітамінів В1, В5, В12 та АТФ спостерігається достовірне зниження у сироватці крові вмісту дієнових кон'югатів на 40%, ТБК-активних продуктів на 43%, Шиффових основ на 46% у порівнянні цими показниками у тварин, яким моделювали паклітаксел-індуковану полінейропатію без корекції (табл. 4. 2).

Таблиця 4. 2

Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові щурів за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Показник Групи тварин	Дієнові кон'югати, нмоль×мг білку ⁻¹	ТБК-активні продукти, нмоль × мг білку ⁻¹	Шиффові основи, ум. од.×мг білку ⁻¹
1. Інтактні тварини n=9	36,45 ± 3,29	16,22 ± 1,64	3,89 ± 0,38
2. Паклітаксел n=9	71,02 ± 5,96*	36,24 ± 1,98*	11,02 ± 0,94*
3. Паклітаксел+ корекція n=10	42,27 ± 3,61#	20,58 ± 2,01#	5,98 ± 0,61*/#
4. Вітаміни та АТФ n=9	48,11 ± 5,21#	17,12 ± 2,17#	3,48 ± 0,69#

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи паклітаксел

Отже, комплекс кокарбоксілази, ціанокобаламіну, нікотинаміду та макроерга ефективно захищає мембрани клітин від токсичного впливу АФК та сприяє інгібуванню процесів ПОЛ.



Активні форми кисню, крім активації ПОЛ, викликають окислювальну модифікацію білків, внаслідок чого виникає окисна деструкція білків плазматичних мембран клітин і тканин організму.

В ході експерименту встановлено, що за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії у сироватці крові щурів зростає вміст ОМБ: нейтральних альдопохідних – у 1,5 раза, нейтральних кетопохідних – у 1,3 раза, лужних альдопохідних – у 1,7 раза та лужних кетопохідних – у 2 раза щодо цих показників у інтактних тварин (табл. 4.3)

Таблиця 4. 3

Вміст продуктів ОМБ у сироватці крові тварин за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії та корекції, ум. од.×мг білка⁻¹

(M±m)

Показник	Продукти нейтрального характеру		Продукти лужного характеру	
	356 нм, альдо-похідні	370 нм, кето-похідні	430 нм, альдо-похідні	530 нм, кето-похідні
Групи тварин				
1. Інтактні тварини n=9	0,106 ± 0,008	0,109 ± 0,009	0,095 ± 0,008	0,039 ± 0,004
2. Стрептозоцин n=10	0,167 ± 0,012*	0,157 ± 0,011*	0,168 ± 0,012*	0,089 ± 0,007*
3. Стрептозоцин + корекція n=9	0,127 ± 0,008#	0,127 ± 0,009#	0,132 ± 0,011*/#	0,051 ± 0,004*/#
4. Вітаміни та АТФ n=9	0,109 ± 0,016	0,103 ± 0,012	0,101 ± 0,012	0,044 ± 0,005

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи стрептозоцин



При застосуванні комплексу вітамінів та АТФ, як засобу корекції, спостерігали достовірне зниження вмісту продуктів ОМБ у сироватці крові: нейтральних та лужних альдопохідних – у 1,3 раза, нейтральних та лужних кетопохідних – у 1,2 та 1,7 разів відповідно, у порівнянні з тваринами, яким моделювали діабетичну полінейропатію без корекції (табл. 4. 3).

Встановлено, що при паклітаксел-індукованій полінейропатії у сироватці крові щурів також зростає вміст продуктів ОМБ: вміст нейтральних продуктів з піками поглинання на 356 нм та 370 нм збільшувався в 1,5 та 1,7 раза відповідно, у порівнянні з інтактними тваринами. Вміст продуктів ОМБ лужного характеру з піками поглинання 430 нм та 530 нм достовірно збільшувався у 1,8 та 2,2 раза відповідно з тваринами інтактної групи.

Таблиця 4. 4

Вміст продуктів ОМБ у сироватці крові щурів за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії та корекції, ум.од.×мг білка⁻¹ (M±m)

Показник Групи тварин	Продукти нейтрального характеру		Продукти лужного характеру	
	356 нм, альдо-похідні	370 нм, кето-похідні	356 нм, альдо-похідні	370 нм, кето-похідні
1. Інтактні тварини n=9	0,106 ± 0,008	0,109 ± 0,009	0,095 ± 0,008	0,039 ± 0,004
2. Паклітаксел n=9	0,172 ± 0,012*	0,193 ± 0,016*	0,151 ± 0,011*	0,063 ± 0,003*
3. Паклітаксел+ корекція n=10	0,115 ± 0,011#	0,119 ± 0,011#	0,110±0,012*/#	0,043 ± 0,003
4. Вітаміни та АТФ n=9	0,106 ± 0,012	0,104 ± 0,018	0,101 ± 0,010	0,042 ± 0,004

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи паклітаксел



Введення комплексу кокарбоксілази, нікотинамїду, ціанокобаламіну та АТФ за умов токсичної полінейропатії сприяв достовірному зниженню вмісту продуктів ОМБ у сироватці крові: нейтрального характеру – альдопохідних у 1,5 рази, кетопохідних у 1,6 рази; лужного характеру – альдопохідних у 1,4 рази та кетопохідних у 1,5 рази у порівнянні з тваринами, яким вводили паклітаксел без корекції (табл. 4. 4).

Отже, 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.

Важливим показником модифікації білків є окиснення їх сульфгїдрильних груп.

Таблиця 4. 5

Вміст сульфгїдрильних груп у сироватці крові тварин за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії та корекції, мкмоль×мг білка⁻¹ (M±m)

Показник Групи тварин	Небілкові SH-групи	Білкові SH-групи	Загальні SH-групи
1. Інтактні тварини n=9	0,222 ± 0,019	4,369 ± 0,391	4,709 ± 0,343
2. Стрептозоцин n=9	0,169 ± 0,012*	3,387 ± 0,319*	3,125 ± 0,244*
3. Стрептозоцин + корекція n=10	0,181 ± 0,014	4,127 ± 0,321#	4,199 ± 0,410#
4. Вітаміни та АТФ n=9	0,176 ± 0,012*	3,195 ± 0,207*	3,281 ± 0,217*

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи стрептозоцин

Так, у щурів зі стрептозоцин-індукованою полінейропатією у сироватці крові вміст сульфгїдрильних груп вірогідно знижується: небілкових та



білкових SH-груп – у 1,4 раза та загальних SH-груп – у 1,5 раза щодо інтактних тварин.

За умов застосування полівітамінного комплексу та АТФ вміст білкових SH-груп сульфгідрильних груп у сироватці крові достовірно зростає на 18% та загальних SH-груп – на 25% відносно тварин яким вводили стрептозоцин без корекції. Вірогідних змін у вмісті небілкових SH-груп за цих умов не було виявлено (табл. 4. 5).

Таблиця 4. 6

Вміст сульфгідрильних груп у сироватці крові щурів за умов паклітаксел-індуковані полінейропатії та корекції, мкмоль × мг білка⁻¹

(M±m)

Показник Групи тварин	Небілкові SH-групи	Білкові SH-групи	Загальні SH-групи
1. Інтактні тварини n=9	0,221 ± 0,019	4,463 ± 0,399	4,689 ± 0,358
2. Паклітаксел n=9	0,159 ± 0,013*	3,298 ± 0,319*	3,395 ± 0,342*
3. Паклітаксел+ корекція n=10	0,199 ± 0,016 [#]	4,643 ± 0,465 [#]	5,142 ± 0,412 [#]
4. Вітаміни та АТФ n=9	0,147 ± 0,014*	4,183 ± 0,356	4,315 ± 0,312*

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи паклітаксел

Показано, що у щурів, яким вводили паклітаксел, у сироватці крові вміст сульфгідрильних груп також знижувався: білкових SH-груп – у 1,3 раза, небілкових SH-груп – у 1,5 раза та загальних SH-груп – в 1,4 раза щодо інтактних тварин.



При 9-денному введенні комплексу кокарбоксілази, нікотинамїду, ціанокобаламіну та АТФ встановлено достовірне підвищення небілкових сульфгідрильних груп у 1,3 раза, білкових – у 1,4 раза та загальних – у 1,5 раза у порівнянні з тваринами яким вводили паклітаксел без корекції (табл.4.6).

За умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії в сироватці крові супероксиддисмутазна активність збільшується в 1,5 раза, а каталазна активність знижується в 1,4 раза порівняно з інтактними тваринами.

Таблиця 4. 7

Активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові щурів за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Групи тварин	Показник	Активність СОД, ум. од. × хв ⁻¹ × мг білка ⁻¹	Активність каталази, нмоль × хв ⁻¹ × мг білка ⁻¹
1. Інтактні тварини n=9		0,058 ± 0,004	2,29 ± 0,21
2. Стрептозоцин n=10		0,103 ± 0,008*	1,54 ± 0,15*
3. Стрептозоцин + корекція n=9		0,063 ± 0,008#	3,16 ± 0,23*#
4. Вітаміни та АТФ n=9		0,069 ± 0,007*	1,92 ± 0,16*

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи стрептозоцин

Так як супероксиддисмутаза інактивує супероксид-аніон радикал через його дисмутацію в гідроген пероксид, знешкодження якого каталізується каталазою, то збільшена супероксиддисмутазна активність при зниженні каталазної свідчить про накопичення гідроген пероксиду в сироватці крові щурів за умов полінейропатії індукованої стрептозоцином.



Введення комплексу вітамінів В1, В5, В12 та АТФ спричиняло достовірне зниження активності СОД на 39% на тлі зростання активності каталази на 50% у сироватці крові тварин, яким вводили стрептозоцин у порівнянні з тваринами, яким моделювали діабетичну полінейропатію без корекції (табл.4.7).

За умов паклітаксел-індукованої полінейропатії у сироватці крові щурів знижується активність супероксиддисмутази – у 3,9 раза, а каталазна активність – у 1,6 раза порівняно з цими показниками у інтактних тварин. За умов введення вітамінів та АТФ спостерігається достовірне збільшення активності СОД у 3 раза та активності каталази у 1,5 раза (табл. 4. 8).

Таблиця 4. 8

Активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові щурів за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Групи тварин	Показник	Активність СОД, ум. од. × хв ⁻¹ × мг білка ⁻¹	Активність каталази, нмоль × хв ⁻¹ × мг білка ⁻¹
1. Інтактні тварини n=9		0,058 ± 0,004	2,29 ± 0,21
2. Паклітаксел n=9		0,016 ± 0,001*	1,41 ± 0,12*
3. Паклітаксел+ корекція n=10		0,049 ± 0,001#	2,17 ± 0,22#
4. Вітаміни та АТФ n=9		0,056 ± 0,001	2,04 ± 0,21#

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи паклітаксел

Важливе місце у формуванні антиоксидантного захисту організму займає глутатіонова антиоксидантна система, яка підтримує окисно-відновний гомеостаз. Стрептозоцин-індукована полінейропатія не впливала на рівень



відновленого глутатіону у сироватці крові у щурів. У сироватці крові щурів із діабетичною полінейропатією рівень окисленого глутатіону зменшувався в 1,2 раза порівняно з контролем. Активність глутатіонредуктази в сироватці крові у щурів з діабетичною полінейропатією була в 1,8 раза нижче, ніж у інтактних тварин. Активність глутатіонтрансферази у щурів з діабетичною полінейропатією зменшувалася в 1,2 раза порівняно з контролем. У щурів з діабетичною полінейропатією активність глутатіонпероксидази зменшувалася в 1,5 раза порівняно з контролем.

9-денне введення комплексу вітамінів та АТФ не дало вірогідних змін у глутатіоновій антиоксидантній системі захисту (табл. 4. 9).

Таблиця 4. 9

Вміст відновленого та окисленого глутатіону, активність ферментів глутатіонові системи у сироватці крові щурів за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії та при корекції (M±m)

Показник Групи тварин	Відновлений глутатіон, нмоль GSH/мг білку	Окислений глутатіон, нмоль GSSG/мг білку	Глутатіон редуктаза, нмоль НАДФН/хв*мг білку	Глутатіон трансфераза, нмоль/хв*мл	Глутатіон пероксидаза, мкмоль GSH/хв*мл
1. Інтактні тварини n=9	1,00±0,01	0,319±0,003	36,25±2,14	323,65±12,98	54,23±2,19
2. Стрептозоцин n=10	1,04±0,03	0,269±0,005*	21,36±0,72*	289,05±21,23*	36,12±1,97*
3. Стрептозоцин+ корекція n=9	0,96±0,02	0,271±0,004	22,95±0,80	267,23±16,46*	41,43±5,67*
4. Вітаміни та АТФ n=9	0,86±0,03	0,286±0,007	23,10±1,40	354,21±20,35	44,56±2,18

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи стрептозоцин

Активність глутатіонредуктази в сироватці крові щурів з токсичною нейропатією була в 1,4 раза менша, ніж у контролі (табл. 4. 10). Інші показники



глутатіонової системи у сироватці крові за умов паклітаксел-індукованої нейропатії статистично не змінювалися. За умов корекції вітамінами та АТФ спостерігали зростання активності глутатіонредуктази на 6%. Інші показники достовірно не змінювалися.

Таблиця 4.10

Вміст відновленого та окисленого глутатіону, активність ферментів глутатіонової системи у сироватці крові щурів за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Показник Групи тварин	Відновлений глутатіон, нмоль GSH/мг білку	Окислений глутатіон, нмоль GSSG/мг білку	Глутатіон редуктаза, нмоль НАДФН/хв*мг білку	Глутатіон трансфераза, нмоль/хв*мл	Глутатіон перокси-даза, мкмоль GSH/хв*мл
1. Інтактні тварини n=9	1,00±0,010	0,319±0,003	36,250±2,14	323,65±12,98	54,23±2,19
2. Паклітаксел n=9	1,011±0,012	0,328±0,007	27,099±1,12*	311,47±12,29	61,37±4,23
3. Паклітаксел+ корекція n=10	1,033±0,044	0,302±0,013	28,715±1,735#	320,34±11,674	61,367±4,387
4. Вітаміни та АТФ n=9	1,00±0,011	0,314±0,002	33,145±2,13	319,24±11,76	49,89±2,52

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи паклітаксел

Таким чином, комплекс нейротропних вітамінів та АТФ сприяв пригніченню розвитку оксидативного стресу в сироватці крові тварин за умов стрептозоцин- та паклітаксел-індукованій полінейропатії про що свідчить вірогідне зменшення дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та шиффових основ на тлі нормалізації антирадикального захисту.



4.3. Вплив комплексу кокарбоксілази, нікотинамїду, ціанокобаламіну, АТФ на тканини пародонта щурів за умов паклітаксел-стрептозоцин- та етанол-індукованої полінейропатії

Нами встановлено, що за умов розвитку паклітаксел-індукованої полінейропатії у тканинах пародонта щурів збільшується вміст глікозаміногліканів та вільної фукози порівняно з інтактними тваринами. Введення комплексу вітамінів та АТФ зменшує катаболізм біополімерів тканин пародонта за умов розвитку токсичної полінейропатії, про що свідчить вірогідне зменшення вмісту фукози у 1,4 раза та ГАГ у 2 рази у порівнянні з цими показниками у щурів, яким моделювали індуковану паклітакселом полінейропатію без корекції (табл. 4. 11).

Таблиця 4. 11

Вміст вільної фукози та глікозаміногліканів у тканинах пародонта щурів за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії та корекції ($M \pm m$)

Групи тварин	Уміст ГАГ, мкмоль/г	Вміст фукози, мкмоль/г
1. Інтактні тварини n=9	0,61±0,05	7,93±0,19
2. Паклітаксел n=9	2,32±0,067*	10,61±0,38*
3. Паклітаксел+корекція n=10	1,13±0,14*#	7,80±0,16#
4. Вітаміни та АТФ n=9	0,50±0,01	7,70±0,11

Примітка: * – $P < 0,05$ відносно інтактних; # – $P < 0,05$ відносно групи паклітаксел



Комплекс кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ запобігає катаболізму білків сполучної тканини пародонта за умов токсичної полінейропатії.

За умов розвитку діабетичної полінейропатії у тканинах пародонта щурів збільшується вміст вільної фукози у 1,3 раза та у 1,6 раза вміст глікозаміногліканів порівняно з цими показниками у інтактних тварин (табл. 4. 12).

Введення комплексу вітамінів ТПФ, В5, В12 та АТФ зменшує катаболізм біополімерів тканин пародонта за умов розвитку стрептозоцин-індукованої полінейропатії, про що свідчить вірогідне зменшення вмісту фукози та ГАГ у 1,3 раза у порівнянні з цими показниками у щурів, яким моделювали діабетичну полінейропатію без корекції.

Таблиця 4.12

Вміст вільної фукози та глікозаміногліканів у тканинах пародонта щурів за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Групи тварин	Уміст ГАГ, мкмоль/г	Вміст фукози, мкмоль/г
1. Інтактні тварини n=10	0,61±0,05	7,93±0,19
2. Стрептозоцин n=12	0,99±0,03*	10,25±0,38*
3. Стрептозоцин + корекція n=21	0,76±0,01#	7,85±0,16#
4. Вітаміни та АТФ n=10	0,5±0,01	7,7±0,11

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи стрептозоцин



Аналізуючи вміст мономерів фукопротеїдів та протеогліканів сполучної тканини пародонта щурів за умов введення етилового спирту зростаючої концентрації протягом 72-х днів нами отримано достовірне збільшення у 1,4 раза вільної фукози та у 2,8 раза ГАГ порівняно з інтактними тваринами. Це свідчить про те, що за умов довготривалого введення етилового спирту тваринам спостерігається підвищена деполімеризація фукопротеїдів та протеогліканів сполучної тканини пародонта. 9-денне введення полівітамінного комплексу та АТФ зменшує катаболізм біополімерів сполучної тканини пародонта за умов алкогольної полінейропатії, про що свідчить вірогідне зменшення в 1,3 раза вмісту вільної фукози та в 2,2 раза вмісту ГАГ у порівнянні з цими показниками у щурів, яким моделювали алкогольну полінейропатію без корекції (табл. 4. 13).

Таблиця 4. 13

Вміст вільної фукози та глікозаміногліканів у тканинах пародонта щурів за умов етанол-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Групи тварин	Уміст ГАГ, мкмоль/г	Вміст фукози, мкмоль/г
1. Інтактні тварини n = 10	0,61±0,04	7,93±0,19
2. Етанол n = 9	1,68 ± 0,17*	10,90±0,15*
3. Етанол + корекція n = 9	0,78 ± 0,03 [#]	8,20±0,15 [#]
4. Вітаміни та АТФ n = 10	0,50±0,02	7,70±0,11

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи етанол

Процеси ремоделювання і деструкції – це важлива складова фізіологічних процесів, які відбуваються в міжклітинній речовині сполучної тканини. Руйнування тканин підтримуючого апарату зуба внаслідок деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу в першу чергу викликається



активністю матричних металопротеїназ (ММП). Тканинні інгібітори (ТІМП) – це сімейство білків, які пригнічують активність ММП за рахунок утворення міцних нековалентних комплексів із ними. Тому протеїназно-інгібіторний баланс відіграє досить важливу роль у розвитку ушкодження тканин пародонта і в катаболізмі білків позаклітинного матриксу сполучної тканини.

За умов розвитку паклітаксел-індукованої полінейропатії спостерігається порушення балансу протеїнази/інгібітори протеїназ, про що свідчить зростання загальної антитриптичної активності на тлі зниження загальної протеолітичної. За умов введення комплексу вітамінів та АТФ на тлі введення паклітакселу спостерігається достовірне зростання загальної протеолітичної на 17% та зменшення загальної антитриптичної активності на 7% у порівнянні з цими показниками у тварин, яким моделювали полінейропатію без корекції (табл. 4. 14.).

Таблиця 4. 14

Протеїназно-інгібіторний баланс тканин пародонта щурів за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії та корекції ($M \pm m$)

Групи тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг	Загальна протеолітична активність, мкмоль/г•хв
1. Інтактні n = 10	33,19±1,31	3,17±0,01
2. Паклітаксел n = 12	41,25±1,07*	2,80±0,06*
3. Паклітаксел + корекція n = 21	38,24±0,95#	3,38±0,07#
4. Вітаміни та АТФ n = 10	33,12±0,40	3,20±0,02

Примітка: * – $P < 0,05$ відносно інтактних; # – $P < 0,05$ відносно групи паклітаксел



Аналізуючи протеїназно-інгібіторний баланс у тканинах пародонта щурів що за умов розвитку стрептозоцин-індукованої полінейропатії нами встановлено вірогідне зростання загальної протеолітичної активності на тлі достовірного збільшення загальної антитриптичної активності порівняно з інтактними тваринами.

За умов 9-денного ведення комплексу вітамінів та АТФ на тлі розвитку діабетичної полінейропатії, загальна активність протеїназ у тканинах пародонта щурів достовірних змін не зазнавала, що свідчить про протективний вплив препарату на розвиток протеолітичних процесів за умов стрептозоцин-індукованої діабетичної полінейропатії. Активність загальної антитриптичної активності за цих же умов достовірно знижується на 28% у порівнянні з тваринами, яким моделювали полінейропатію без корекції (табл. 4. 15).

Таблиця 4. 15

Протеїназно-інгібіторний баланс тканин пародонта щурів за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Групи тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг	Загальна протеолітична активність, мкмоль/г•хв
1. Інтактні n = 10	33,19±1,31	3,17±0,01
2. Стрептозоцин n = 12	53,85±0,71*	3,41±0,03
3. Стрептозоцин + корекція n = 21	38,40±1,03#	3,21±0,07
4. Вітаміни та АТФ n = 10	33,12±0,4	3,20±0,02

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи стрептозоцин



Нами встановлено, що 72-денне введення етилового спирту зростаючої концентрації у щурів зменшувало у тканинах пародонта загальну протеолітичну активність на 20,6% на тлі зменшення активності інгібіторів протеїнази на 9,6%. Введення кокарбоксілази, нікотинаміді, ціанокобаламіну та АТФ протягом 9 днів тваринам з етанол-індукованою полінейропатією вірогідно підвищувало загальну антитриптичну активність у тканинах пародонта на 30% та не впливало на загальну протеолітичну активність (табл. 4. 16).

Таблиця 4. 16

Протеїназно-інгібіторний баланс тканин пародонта щурів за умов етанол-індукованої полінейропатії та корекції ($M \pm m$)

Групи тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг	Загальна протеолітична активність, мкмоль/г•хв
1. Інтактні n = 10	33,19±1,31	3,17±0,01
2. Етанол n = 9	30,00±0,63*	2,75±0,08*
3. Етанол + корекція n = 9	42,43±1,36 [#]	2,65±0,03
4. Вітаміни та АТФ n = 10	33,12±0,40	3,20±0,02

Примітка: * – $P < 0,05$ відносно інтактних; # – $P < 0,05$ відносно групи етанол

Паклітаксел-індукована полінейропатія супроводжується розвитком карбонільно-оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта щурів, про що свідчить вірогідне збільшення вмісту окисно-модифікованих білків та вмісту ТБК-реактивних порівняно з цими показниками у інтактних тварин. Активність каталази у тканинах пародонта тварин достовірно зростала за умов введення паклітакселу. За цих умов також спостерігається зростання вмісту



молекул середньої маси. Введення комплексу вітамінів та АТФ запобігає розвитку карбонільно-оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта тварин, про що свідчить достовірне зниження вмісту ОМБ на 35% та ТБК-реактантів на 9% у порівнянні з щурами яким моделювали паклітаксел-індуковану полінейропатію без корекції. На тлі корекції полінейропатії спостерігали підвищення активності каталази на 22% та збільшення вмісту МСМ на 20% (табл. 4. 17).

Таблиця 4. 17

Показники оксидативного стресу у тканинах пародонта тварин за умов паклітаксел-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Групи тварин	Активність каталази, мккат/г·хв	Вміст ОМБ, ум.од.	Вміст ТБК-реактантів, мкмоль/г	Уміст молекул середньої маси, ум.од.
1. Інтактні тварини n = 10	0,27±0,04	1,35±0,01	2,41±0,11	0,29±0,001
2. Паклітаксел n = 12	0,38± 0,025*	1,89±0,032*	3,17 ± 0,18*	0,33±0,02*
3. Паклітаксел + корекція n = 21	0,49 ± 0,04*#	1,21±0,03#	2,90 ±0,08#	0,30±0,018#
4. Вітаміни та АТФ n = 10	0,26±0,04	1,32±0,04	2,38±0,09	0,28±0,002

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи паклітаксел

За умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії, на 30-й день експерименту нами встановлено розвиток оксидативного стресу у тканинах пародонта тварин, про що свідчить достовірне зростання вмісту ТБК-активних продуктів, окисно-модифікованих білків та молекул середньої маси [172]. За



умов корекції вітамінами В1, В5, В12 та АТФ вміст ТБК-активних продуктів достовірно знизився у 1,4 рази, молекул середньої маси у 1,1 рази та ОМБ у 1,3 рази порівняно з тваринами, яким моделювали полінейропатію без корекції (табл. 4. 18).

Таблиця 4. 18

Показники оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов стрептозоцин-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Групи тварин	Активність каталази, мккат/г·хв	Вміст ОМБ, ум.од.	Вміст ТБК-реактантів, мкмоль/г	Уміст молекул середньої маси, ум.од.
1. Інтактні n = 10	0,27±0,04	1,35±0,01	2,41±0,13	0,29±0,002
2. Стрептозоцин n = 12	0,11±0,01*	1,76±0,03*	4,45±0,03*	0,31±0,01*
3. Стрептозоцин + корекція n = 21	0,05±0,01#	1,36±0,01#	3,17±0,12#	0,29±0,002#
4. Вітаміни та АТФ n = 10	0,26±0,04	1,32±0,04	2,38±0,09	0,28±0,002

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи стрептозоцин

За умов розвитку етанол-індукованої полінейропатії, на 72-й день експерименту нами встановлено розвиток оксидативного стресу у м'яких тканинах пародонта тварин, про що свідчить достовірне зростання вмісту окисно-модифікованих білків у тканинах пародонта щурів на тлі зростання активності каталази у порівнянні з цими показниками у контрольних тварин. За цих умов також спостерігається зростання вмісту вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів ТБК-активних сполук, а також зростання



вмісту молекул середньої маси порівняно з цими показниками у інтактних тварин. Введення полівітамінного комплексу та АТФ запобігало розвитку оксидативного стресу у щурів за умов етанол-індукованої полінейропатії про що свідчить вірогідне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів у 1,3 раза, молекул середньої маси у 1,1 раза та ОМБ у 1,2 раза у порівнянні з тваринами, яким моделювали полінейропатію без корекції (табл. 4. 19) [173].

Таблиця 4. 19

Показники оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов етанол-індукованої полінейропатії та корекції (M±m)

Групи тварин	Активність каталази, мккат/г·хв	Вміст ОМБ, ум.од.	Вміст ТБК-реактивних, мкмоль/г	Уміст молекул середньої маси, ум.од.
1. Контроль n = 10	0,27±0,04	1,35±0,01	2,41±0,13	0,29±0,002
2. Етанол n = 9	0,36±0,03*	1,74±0,03*	4,21±0,13*	0,32±0,006*
3. Етанол + корекція n = 9	0,16±0,02#	1,38±0,013#	3,28±0,16#	0,29±0,003#
4. Вітаміни та АТФ n = 10	0,26±0,04	1,32±0,04	3,38±0,09	0,28±0,002

Примітка: * – P < 0,05 відносно інтактних; # – P < 0,05 відносно групи етанол

Паклітаксел-індукована нейропатія спричиняє пародонтальний синдром у щурів, про що свідчить розвиток карбонільно-оксидативного стресу, зміна протеїназно-інгібіторного балансу, що призводить до підвищеного розпаду фукопротеїнів та протеогліканів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини пародонта.



У м'яких тканинах пародонта щурів на тлі стрептозоцин-індукованої діабетичної полінейропатії розвивається оксидативний стрес, який разом з протеїназно-інгібіторним дисбалансом сприяє підвищеній деполімеризації глікокон'югатів сполучної тканини пародонта.

Пародонтальний синдром у тварин за етанол-індукованої периферійної полінейропатії виникає за рахунок підвищеного катаболізму біополімерів сполучної тканини на тлі розвитку оксидативного стресу і протеїназно-інгібіторного дисбалансу.

Введення комплексу вітамінів та АТФ нормалізує нервову провідність про що свідчить зниження порогу больової чутливості у дослідних тварин за умов моделювання полінейропатій різного генезу. Комплекс кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ попереджають розвиток пародонтального синдрому у тварин шляхом запобігання деполімеризації фукопротеїдів та протеогліканів сполучної тканини пародонта, нормалізації протеїназно-інгібіторного потенціалу та зниження процесів вільно радикального окиснення.

Висновки розділу:

1. Комплекс кокарбоксілази, 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.
2. Комплекс кокарбоксілази, 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.



3. Кокарбоксілаза, нікотинамід, ціанокобаламін та АТФ попереджають 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.

Публікації:

1. Kotvytska AA, Kryvoruchko TD, Neporada KS, Berehovi SM. Correction of metabolic disorders in parodontal tissues of rats caused by streptozocinin-induced diabetic neuropathy. Bull Probl Biol Med. 2022;1(1):132. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-132-135>
2. Kotvytska AA, Kryvoruchko TD, Neporada KS, Berehovi SM. Experimental justification of the efficacy of cocarnite for correction of disorders in rat periodont tissues under alcohol neuropathy. Exp Clin Physiol Biochem. 2022;94(1):31-7.



РОЗДІЛ V

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На теперішній час поширеності різних захворювань, безконтрольного застосування медикаментозного лікування росте кількість ускладнень, таких як периферична нейропатія, полінейропатія, демієлінізуючі нейропатії тощо. Периферична нейропатія – це ураження периферичної нервової системи, де ушкоджуються тіла нейронів, корінці спинномозкових нервів, нервові стовбури чи термінальні волокна. Полінейропатія – це ураження декількох периферичних нервів та на сьогодні розглядається як захворювання організму з реалізацією патологічного процесу на рівні периферичної нервової системи у вигляді множинного ушкодження периферичних нервів. Серед провідних причин розвитку периферичної полінейропатії провідну роль віддають хронічним наслідкам цукрового діабету, зловживання алкоголем та хіміотерапії онкологічних захворювань.

Соціологічною групою Рейтинг, 66% опитаних українців вживають алкогольні напої: 33% вживають його рідше, ніж раз на місяць, 26% - кілька разів на місяць, 7% - кілька разів на тиждень, 1% - кожного дня. Щороку через алкоголізм в Україні помирає понад 40 тисяч людей. Станом на 01.01.2019 р. в Україні під наглядом за звітний період у диспансерній групі перебувало 460 717 осіб із розладами психіки та поведінки через вживання алкоголю.

Всесвітньо визнано, що звичне вживання алкогольних напоїв збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, цереброваскулярних захворювань, злоякісних новоутворень та алкогольної хвороби печінки. Щодо зв'язку між стоматологічними захворюваннями та впливом етанолу, за оцінками ВООЗ, вживання алкоголю вважається причиною раку ротової порожнини та глотки.

Global Burden of Disease 2015 показало, що кількість людей з не лікованими захворюваннями ротової порожнини зросла з 2,5 мільярдів у 1990



році до 3,5 мільярдів у 2015 році. Захворюваннями тканин пародонта страждає близько половини дорослого населення у всьому світі, провідним етіологічним фактором яких є пародонтопатогени, які викликають запальну реакцію з поступовим руйнуванням тканин пародонта і, нарешті, втратою зубів. Fi C, Wo W. вважають куріння тютюну, вживання алкоголю та системні захворювання додатковими факторами ризику захворювань тканин пародонта [174]. Етанол посилює експресію запальних маркерів (iNOS, IL -1 β) у ясенній тканині щурів [175] та сприяє втраті альвеолярної кістки [176], а також доведений зв'язок між вживанням алкоголю та жувальними розладами [177].

Отже, за умов алкоголізації виникають зміни в органах порожнини рота, механізм яких з'ясований не до кінця. Проте виникає питання про тривалість алкоголізації, на тлі якої розвиваються наведені зміни. В різних роботах були використані різні терміни спостереження на людях або різна тривалість введення експериментальним тваринам алкоголю. Ми вирішили уніфікувати тривалість введення щурам етанолу і зупинились на тій тривалості, за якої розвивається алкогольна полінейропатія з ураженням периферичних нервів. В літературі мова йде про нерви, що іннервують ноги та руки у людини та кінцівки у тварин. Так як трійчастий нерв та його гілки є також периферичними нервами, ми припустили, що за умов розвитку алкогольної полінейропатії страждають як верхньо- так і нижньощелепні гілки трійчастого нерва, в результаті чого порушується іннервація тканин пародонта. На наше припущення вплинули останні дослідження діабетичної полінейропатії. Відомо, що при цукровому діабеті страждають периферичні нерви рук і ніг. Проте накопичилась достатня доказова база того, що при діабетичній полінейропатії страждають і інші периферичні нерви [178].

Алкогольна полінейропатія розвивається, за даними різних авторів, у 13 – 30% осіб, що страждають від алкогольної залежності, приводячи до стійкої інвалідизації. У той же час латентні безсимптомні форми алкогольної полінейропатії при проведенні комплексного дослідження виявляються у 97 – 100% хворих, що хронічно зловживають алкоголем. Алкогольна нейропатія в



США зустрічається приблизно у 65% пацієнтів, у яких діагностовано розлад вживання алкоголю.

З'ясовано, що алкогольна полінейропатія частіше зустрічається серед жінок, ніж серед чоловіків. Патогенез алкогольної полінейропатії на сьогоднішній день до кінця не з'ясований. Обговорюються провідні механізми розвитку алкогольної полінейропатії: дефіцит вітамінів групи В, пов'язаний з недостатнім харчуванням і / або синдромом мальабсорбції; пряма токсична дія етанолу та його метаболітів. За результатами великої кількості досліджень приходять до висновку, що в розвитку алкогольної полінейропатії беруть участь обидва механізми [179]. Патогенний механізм, який лежить в основі шкідливого впливу етанолу недостатньо досліджений, однак було припущено, що запальне та окислювальне ушкодження є двома важливими ланками пошкодження тканин, пов'язаних із вживанням алкоголю та ці обидві патогенетичні ланки є спільними для пародонтиту [176].

Етанол спричиняє пряме метаболічне та токсичне пошкодження нейронів та гліальних клітин. Патологія білої речовини ЦНС варіюється від дисмієлінізації до демієлінізації та дегенерації мієліну, і це відбувається при всіх формах алкогольної патології нервової системи [179].

В результаті проведених досліджень нами встановлено, що при тривалому введенні етанолу поріг больової чутливості підвищується, що свідчить про порушення передачі нервово-м'язового імпульсу, що проявляється зниженням чутливості у кінцівках щурів. При проведенні біохімічних досліджень тканин пародонта спостерігали підвищений катаболізм біополімерів екстрацелюлярного матриксу сполучнотканинних структур пародонта, про що свідчить достовірне зростання вмісту ГАГ та вільної фукози у порівнянні з тваринами інтактної групи.

Оксиген є необхідним для аеробного окиснення органічних речовин організмів, але його неповне відновлення призводить до утворення активних форм, таких як перекис водню, супероксид-аніон радикал, гідроксильний радикал, а також синглетний кисень [180]. Надлишок АФК, які не



нейтралізуються антиоксидантними системами організму можуть викликати зміни у структурі ДНК, РНК, білків, ліпідів та глікокон'югатів. Показано, що окислення амінокислотних залишків поліпептидного ланцюга призводить до його дефрагментації, утворення поперечних зв'язків всередині одного або між декількома поліпептидними ланцюгами та агрегації білків, що викликає їх незворотну модифікацію. Ретельно вивченими вільнорадикальними процесами є перекисне окиснення ліпідів, наслідком якого є пошкодження і деполаризація цитоплазматичних, мітохондріальних та інших мембран органел клітини, що призводять до її загибелі, прискореного старіння, неопластичної трансформації та клітинних прозапальних реакцій, що в сукупності складають клітинну основу АФК-опосередкованих захворювань [181]. Накопичення АФК в умовах окислювального стресу призводить до індукції реакцій перекисного окиснення ліпідів і глікооксидації, з подальшим підвищеним ендogenousним виробництвом реактивних альдегідів та їх похідних, таких як гліюксаль, метилгліюксаль, малоновий діальдегід, що призводить до прогресуючої ліпоксидації та утворення кінцевих продуктів глікації.

За умов розвитку етанол-індукованої полінейропатії, на 72-й день експерименту нами встановлено розвиток оксидативного стресу в м'яких тканинах пародонта тварин, про що свідчить достовірне зростання вмісту окисно-модифікованих білків у тканин пародонта щурів на тлі зростання активності каталази порівняно з цими показниками у інтактних тварин. За цих умов спостерігається зростання вмісту вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів ТБК-активних сполук, а також зростання вмісту молекул середньої маси порівняно з цими показниками у тварин інтактною групи.

Аналізуючи протеїназно-інгібіторний баланс у м'яких тканинах пародонта щурів за умов індукованої етанолом полінейропатії спостерігали зниження загальної протеолітичної активності на тлі зменшення активності інгібіторів протеїназ у порівнянні з цими показниками у інтактних тварин.

Сучасні дослідження показують, що алкоголь може стимулювати резорбцію кісткової тканини і пригнічувати мінеральний обмін [182,183,184].

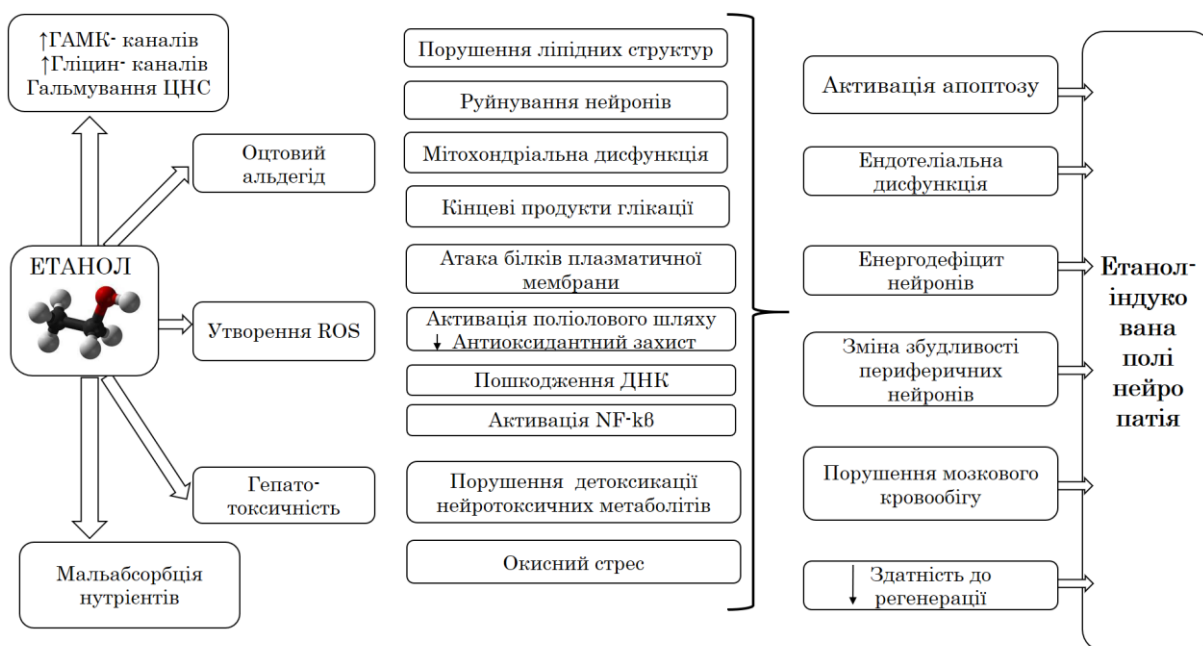


Рис. 5.1. Узагальнююча схема патогенезу етанол-індукованої полінейропатії

Алкоголь потрапляє в кров із шлунково-кишкового тракту протягом 5 хвилин після вживання, а максимум всмоктування спостерігається через 30-90 хвилин. Одним з багатьох інгібуючих ефектів хронічного вживання алкоголю є мальабсорбція нутрієнтів. Пацієнти, які зловживають етанолом, мають тенденцію до меншого споживання калорій і мають мальабсорбцію поживних речовин у ШКТ. Однією з основних поживних речовин, засвоєння яких інгібується алкоголем, є тіамін. Етанол зменшує всмоктування тіаміну в кишечнику, і пригнічує його фосфорилювання. Тіамін є попередником важливих коферментів, що приймають участь у метаболізмі вуглеводів і розвитку нейронів. Дефіцит тіаміну і його похідних призводить до пригнічення синтезу і метаболізму нейромедіаторів, а також до порушення мієлінізації нервових волокон, що прискорює їх руйнування. При зловживанні алкоголем також спостерігається дефіцит інших вітамінів групи В. Мальабсорбція і низьке споживання цих вітамінів клінічно проявляється дерматитом, полінейропатією та анорексією.



Також існує прямий токсичний вплив алкоголю та його метаболітів на нейрони, що впливають на цитоскелет клітин і демієлінізацію нейронів. Ацетальдегід – токсичний проміжний продукт катаболізму етанолу чинить ушкоджуючу дію на всі органи і тканини, зокрема й на аксони нервових клітин. Причому спостерігається ураження як товстих мієлінізованих та тонких слабомієлінізованих волокон, так і немієлінізованих. Певна кількість ацетальдегіду не метаболізується звичайними шляхами і необоротно зв'язується з білками, що призводить до утворення цитотоксичних білків, які негативно впливають на функцію клітин нервової системи. Алкогольне ураження печінки призводить до порушення її детоксикаційна функція і як наслідок накопичення нейротоксичних метаболітів у крові.

Всі ці чинники викликають порушення мозкового кровообігу, зміну збудливості периферичних нейронів, внаслідок їх енергодефіциту та дисфункції ендотелію. Також сукупність цих факторів призводить до активації апоптичних процесів та зниження здатності до регенерації. Наслідком цих всіх процесів є розвиток етанол-індукованої периферичної полінейропатії (рис. 5.1).

Індукована хіміотерапією нейротоксичність є доволі поширеним побічним ефектом лікування хворих на злоякісні новоутворення [185]. Цитотоксичний препарат групи таксанів – паклітаксел [186] широко застосовується у сучасній терапії пухлин молочної залози, передміхурової залози, легень, підшлункової залози, гінекологічних та інших онкологічних захворювань, проте його побічні впливи на нервову систему обмежують необхідне дозування та визначають подальший перебіг захворювання [187]. Дослідники описують морфологічні відхилення на різних рівнях нервової системи, а також їхні фізіологічні прояви [188].

Механізми, які сприяють спричиненій паклітакселом нейропатії, включають імуноопосередковані процеси, втрату периферичних волокон, демієлінізацію та дегенерацію аксонів, зміни ретроградного та антероградного транспорту, а також мітохондріальну дисфункцію. Паклітаксел, впливаючи на



функціонування мітохондрій, викликає порушення ЕТЛ та збільшення продукції АФК [189].

Відомо, що паклітаксел здатен до взаємодії з β -тубуліном мікротрубочок цитоскелету клітин, пригнічуючи динамічну полімеризацію та деполімеризацію, що призводить до їх стабілізації, зупинки клітинного циклу та загибелі. Стабілізація мікротрубочок є основним механізмом дії таксанів і відповідає за їх протипухлинну активність [27], але цей механізм не єдиний у розвитку нейротоксичності і вже є достатньо доказів про порушення метаболізму нейронів, клітин глії, мітохондріальну дисфункцію, окислювальний стрес і нейрозапалення, що лежать в основі розвитку паклітаксел-індукованої нейропатії [190].

В результаті моделювання хіміотоксичної полінейропатії нами за допомогою тензоалгометричного методу встановлено зростання порогу больової чутливості, що свідчить про порушення нервової провідності на тлі введення паклітакселу.

Встановлено, що при введенні паклітакселу у крові дослідних тварин вірогідно зростає вміст як первинних, вторинних так і кінцевих продуктів ПОЛ порівняно з тваринами інтактної групи. Також спостерігали достовірне зростання вмісту ОМБ нейтрального та лужного характеру. Це є свідченням того, що паклітаксел-індукована полінейропатія сприяє утворенню активних форм кисню, що в свою чергу викликають активацію ПОЛ та окисну модифікацію білків з утворенням кінцевих продуктів, які є токсичними і зумовлюють метаболічні порушення в організмі та зміну функціонального стану різних систем. У тканинах пародонта щурів за умов введення паклітакселу вміст ТБК-активних продуктів та ОМБ також достовірно зростає у порівнянні з цими показниками у інтактних тварин. Встановлено, що у щурів, яким вводили паклітаксел, у сироватці крові вміст небілкових, білкових та загальних сульфгідрильних груп достовірно знижувався у порівнянні з цими показниками у інтактних тварин.



Протеїназно-інгібіторний баланс тканин пародонта щурів за умов введення паклітакселу змінюється за компенсаторним типом.

Аналізуючи вміст фукози не зв'язаної з білками та вміст ГАГ у м'яких тканинах пародонта щурів виявили достовірне їх зростання у порівнянні з тваринами інтактної групи, що свідчить про підвищений катаболізм біополімерів позаклітинного матриксу сполучної тканини.

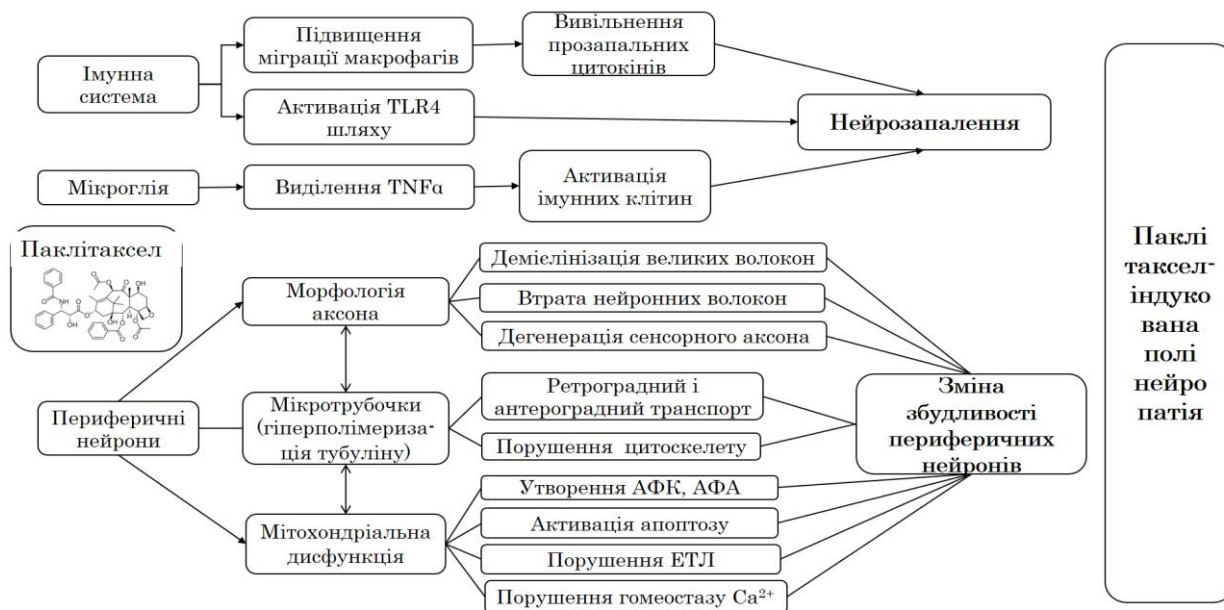


Рис. 5.2. Патогенез хіміотоксичної полінейропатії спричиненої паклітакселом

У онкологічних хворих, які отримують протипухлинну терапію, периферична нейропатія розвивається до 60% випадків. Паклітаксел та інші таксани можуть погіршувати підвищену проліферацію аномальних клітин та швидкість мітозу пухлинних клітин. Мікротрубочки відіграють важливу роль під час мітозу, особливо під час інтерфази.

Протипухлинна дія паклітакселу ґрунтується на тому, що він здатний взаємодіяти з β -тубуліном, що перешкоджає динамічному процесу. Через невеликі отвори в решітці мікротрубочок паклітаксел може проникати і зв'язуватися з β -тубуліном. Це спричиняє посилення між бічними контактами субодиниці тубуліну. Отже, деполімеризація пригнічується, а мікротрубочки



стабілізуються, що призводить до активації апоптичних процесів атипичних клітин.

Периферична нейропатія, індукована паклітакселом, пов'язана з аксональною сенсорною нейропатією. У зв'язку з властивостями паклітакселу стабілізувати мікротрубочки він симетрично пошкоджує периферичні аксони. У важких випадках аксональна дегенерація протікає поряд з вторинною демієлінізацією. Індуковане паклітакселом порушення найбільш помітне у великих мієлінізованих А β -волоконнах. Про це свідчать такі симптоми, як порушення відчуття дотику та болю. Крім того, висока концентрація паклітакселу призводить до втрати внутрішньоепідермальних нервових волокон. Ці нервові волокна входять в епідерміс у вигляді А δ - і С-волокон. Це в цілому призводить до втрати нервових волокон в епідермісі, що проявляється симптомами гіпералгезії та аллодинії.

Отже, стабілізація мікротрубочок призводить до втрати аксонального транспорту, що порушує транспорт білків, органел, речовин, нейромедіаторів і мРНК, що сприяє аксональній дегенерації або аксонопатії і периферичною полінейропатією (рис. 5.2).

Таким чином, паклітаксел спричиняє пошкодження нейрональних мітохондрій і мітохондрій інших клітин, що призводить до збільшення виробництва АФК і, таким чином, до посилення окислювального стресу [191]. Патологічне збільшення продукції АФК, у свою чергу, може спричинити пошкодження внутрішньоклітинних біомолекул, таких як ферменти, білки та молекули ліпідів [192,193], що, у свою чергу, призводить до демієлінізації та руйнування цитоскелету периферичних нервів, а також сенсibiliзації процесів передачі сигналу [194]. Крім того, АФК можуть викликати активацію апоптотичних шляхів [21] і збільшувати виробництво прозапальних медіаторів [195]. Ці процеси можуть спричинити подальше пошкодження мітохондрій, посилюючи виробництво АФК і патологічні процеси окисного стресу [196] не тільки у клітинах нервової системи, а і в периферичних клітинах.



Хіміотерапія паклітакселом порушує не тільки аксональний транспорт мітохондрій, але і їх морфологію і функцію. Мітохондрії мієлінізованих волокон і немієлінізованих С-волокон після лікування паклітакселом набухають і вакуолізуються. Порушення функції мітохондрій призводить до дефіциту АТФ та посиленого утворення активних форм кисню. Пошкодження мітохондрій і активні форми кисню тісно пов'язані, оскільки пошкодження мітохондрій викликають утворення АФК, а АФК, у свою чергу, спричиняють пошкодження мітохондрій, індукуючи фрагментацію ДНК та втрату потенціалу мітохондріальної мембрани. Отже, АФК відіграють вирішальну роль у реакції окислювального стресу після хіміотерапії паклітакселом. Недостатня кількість АТФ та індуковані паклітакселом морфологічні зміни мітохондрій корелюють із посиленням больових відчуттів. Типовими маркерами запалення в ПНС після лікування паклітакселом є IL-1 β , IL-8 і TNF- α , які, також викликають відчуття болю. Їх утворення призводить до залучення та активації імунних клітин і розвитку нейрозапалення [197].

І захворювання тканин пародонта, і периферична нейропатія є ускладненнями, пов'язаними з неконтрольованим цукровим діабетом. R. L. Balkaran та ін. довели, що захворювання тканин пародонта більш поширене і більш тяжке серед пацієнтів із діабетичною периферичною нейропатією [198].

Патогенез діабетичної нейропатії є багатофакторним, включаючи збільшення продукування вільних радикалів в мітохондріях завдяки індукованому гіперглікемією окисному стресі. Механізми, що впливають на активність нейронів, функцію мітохондрій, проникність мембрани та функцію ендотелію, включають утворення прогресивних кінцевих продуктів глікозилювання, активацію сигналізації поліол-альдоз-редуктази, активацію полі (АДФ-рибози) полімерази та зміну функції Na⁺/K⁺-АТФази. Отже, у патофізіології діабетичної полінейропатії виділяють три основні механізми: окислювальний стрес, глюкотоксичність з утворенням прогресуючих кінцевих продуктів глікозилювання та ендотеліальна дисфункція, що виникає на тлі мікроангіопатії [199,200,201].



Цукровий діабет протягом багатьох років визнавався важливим фактором ризику захворювань пародонта і асоціювався зі значно більшою поширеністю та тяжкістю перебігу пародонтиту [86]. Пізніші дані підтвердили значний зв'язок між хронічною гіперглікемією та високою поширеністю перебігу тяжкої форми пародонтиту. Незважаючи на те, що ці дані зосереджені на наслідках ЦД 2-го типу, ефект виявляється подібним, хоча й менш дослідженим, у хворих з ЦД 1 типу [202,203].

Хронічна гіперглікемія має прямий і непрямий шкідливий вплив на багато органів і бере участь у розвитку і прогресуванні діабетичної мікро- і макроангіопатії. Гіперглікемія також призводить до розвитку та накопичення кінцевих продуктів глікації (КПГ), а взаємодія між КПГ та їхнім ключовим рецептором, як вважають, відіграє важливу роль у розвитку ускладнень, пов'язаних з глюкотоксичністю.

Гіперглікемія може активувати і інші альтернативні шляхи утилізації глюкози, такі як поліоловий шлях, шлях протеїнкінази С, шлях біосинтезу гексозамінів, що призводить до збільшення АФК та запалення, в основному через пошкодження мітохондрій, що сприяє розвитку дисфункції нервової системи.

Патогенетичні механізми, відповідальні за вплив гіперглікемії на захворювання тканин пародонта, були широко розглянуті в літературі [204, 205,206].

Нами встановлено, що стрептозоцин у щурів викликав цукровий діабет з розвитком діабетичної нейропатії, проявом якої було зростання порогу больової чутливості, який вимірювали тензоалгометричним методом.

За умов розвитку стрептозоцин-індукованої полінейропатії у тканинах пародонта щурів збільшується вміст вільної фукози та вміст глікозаміногліканів порівняно з інтактними тваринами. Це свідчить про те, що діабетична полінейропатія викликає підвищений катаболізм біополімерів сполучної тканини пародонта щурів. Аналізуючи протеїназно-інгібіторний баланс у тканинах пародонта щурів нами встановлено, що за умов розвитку



діабетичної нейропатії вірогідно зростає загальна протеолітична активність на тлі достовірного збільшення загальної антитриптичної активності порівняно з контрольними тваринами.

Карбонільний стрес, інтегральним показником якого є вміст ОМБ, розглядається як один з можливих факторів інактивації ферментів і зміни структурної організації білків в стані оксидативного стресу. В наших дослідженнях активність каталази в тканинах пародонта щурів з діабетичною полінейропатією вірогідно зменшилась порівняно з інтактними тваринами. Отже, ми можемо стверджувати, що за умов розвитку діабетичної полінейропатії відбувається надмірна ініціація синтезу активних форм кисню у тканинах пародонта щурів, що призводить до зменшення потужності антиоксидатного захисту, результатом чого і є розвиток оксидативного стресу.

За умов діабетичної полінейропатії, на 30-й день експерименту нами встановлено розвиток оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів, про що свідчить вірогідне зростання вмісту ТБК-активних продуктів, молекул середньої маси та окисно-модифікованих білків.

За умов стрептоцин-індукованої полінейропатії у сироватці крові щурів збільшується вміст дієнових кон'югатів, вміст ТБК-активних продуктів та вміст Шиффових основ порівняно з інтактними тваринами. Це свідчить про активацію оксидативного стресу у крові тварин на тлі діабетичної полінейропатії індукованої стрептозоцином.

Раннім індикатором розвитку оксидативного стресу в організмі є окисна модифікація білків [207]. Активні форми кисню, крім активації вільно радикальних процесів, викликають окислення протеїнів або їх окислювальну модифікацію, внаслідок чого білки плазматичних мембран клітин і тканин організму піддаються окислювальній деструкції, що призводить до порушення їх нативної структури та лізису клітин. Підвищення вмісту ОМБ є результатом порушення рівноваги між процесами, що регулюють синтез та окиснення протеїнів у клітинах. За умов діабетичної полінейропатії індукованої стрептозоцином у сироватці крові щурів зростає вміст продуктів ОМБ:



нейтральних альдопохідних, нейтральних кетопохідних, лужних альдопохідних та лужних кетопохідних щодо цих же показників у інтактних тварин.

Іншим показником модифікації білків є окиснення їх сульфгідрильних груп. У щурів зі стептозоцин-індукованою полінейропатією у сироватці крові вміст білкових та небілкових сульфгідрильних груп достовірно знижується у порівнянні з контрольними тваринами.



Рис. 5.3. Патогенез стрептозоцин-індукованої полінейропатії

Нейропатичний біль є найбільш частим хронічним ускладненням цукрового діабету. Механізми, що беруть участь у розвитку діабетичної нейропатії, включають мікроангіопатії; метаболічні порушення, такі як посилена активація поліольного шляху; підвищена неферментативна глікація. В даний час велика увага приділяється змінам у взаємодіях між нервовою системою та імунною системою, які відбуваються паралельно з активацією гліальних клітин. Ці взаємодії також можуть бути відповідальними за розвиток нейропатичного болю, що супроводжує діабетичну нейропатію [208]. Гіперглікемія та дисліпідемія призводять до нервової дисфункції та, з рештою,



до нейропатії, включаючи пошкодження ДНК, стрес ЕПР, мітохондріальну дисфункцію, нейродегенерацію, та втрату нейротрофічного сигналіngu і активацію макрофагів [64].

Діабетична периферична нейропатія асоціюється з гіперглікемією, гіперліпідемією, інсулінорезистентністю та підвищеним катаболізмом білків [209]. Окислювальний стрес, спричинений гіперглікемією, та активні форми кисню призводять до пошкодження периферичних нервів [210]. Експериментальні дані продемонстрували нітрузооксидативний стрес у гангліях дорсальних корінців, аксонах та Шваннівських клітинах з порушенням нервової провідності, нейроваскулярною дисфункцією, апоптозом та сенсорним дефіцитом [211]. Відбувається також активація шляхів полі (АДФ-рибози) полімерази, поліолу, гексозаміну та протеїнкінази С та накопичення кінцевих продуктів глікації, що призводить до аксональної дисфункції та пошкодження [212,213]. Збільшення поліольного шляху призводить до накопичення сорбіту і фруктози, зниження активності Na^+/K^+ -АТФази. Ендоневральний мікросудинний дефіцит призводить до гіпоксії та ішемії, генерації активних форм кисню, активації редокс-чутливого фактора транскрипції NF κ B, підвищення активності протеїнкінази С.

В результаті вищезгаданих механізмів розвивається нейрозапалення, апоптоз, демієлінізація великих волокон, набряк нейронів, втрата нервової провідності, і, як наслідок, діабетична периферична нейропатія (рис. 5.3).

В даний час добре відомо, що активна форма тіаміну тіамінпірофосфат (ТПФ) активує окисне декарбоксилювання пірувату в мультиферментному піруватдегідрогеназному комплексі матриксу мітохондрій з утворенням ацетил-КоА, який конденсується з оксалоацетатом, утворюючи цитрат - перший метаболіт циклу трикарбонових кислот. Він також є коферментом альфа-кетоглутаратдегідрогеназного комплексу, що каталізує перетворення альфа-кетоглутарату в сукциніл-КоА і є важливою ланкою функціонування циклу лимонної кислоти в цілому [214].



Ферментним комплексом, який також вимагає ТПФ як кофактора, є декарбоксилаза кетокислот, отриманих з лейцину, ізoleyцину та валіну, а також амінокислот з розгалуженим ланцюгом. Наступним важливим ферментом, що вимагає присутності ТПФ, є транскетолаза, фермент, який приймає участь в анаеробній фазі ізомерних перетворень в пентозофосфатному циклі, функції якого полягають в утворенні пентозофосфатів для анаболізму нуклеотидів та їх похідних і постачанні відновленого НАДФН⁺ для різних синтетичних редуказних процесів.

Загалом, тіамін необхідний для багатьох фізіологічних функцій і крім участі у метаболізмі глюкози і тим самим енергозабезпечення нейронів, підтримує мембраноутворення, за рахунок синтезу мієліну та сприяє біосинтезу нейромедіаторів [215].

Дослідження [216,217] вказують на те, що молекулярні механізми нейротропної дії тіаміну набагато ширші, ніж вважалося спочатку, і тісно пов'язані з метаболізмом тіаміну та його похідних у тварин.

Вважається, що на додаток до своїх коферментативних функцій тіамін безпосередньо бере участь у нервовій стимуляції некоферментним шляхом через його вплив на структуру та функцію клітинних мембран і його здатність регулювати іонні канали.

Ніацин, також відомий як вітамін В5, нікотинова кислота або вітамін РР, є похідним піридинових коферментів нікотинамідаденіндинуклеотид та нікотинамідаденіндинуклеотид фосфат, які необхідні для біологічного окислення [218], але вони також є субстратами для ферментів, які беруть участь у неокислювально-відновних сигнальних шляхах, таким чином регулюючи біологічні функції, включаючи експресію генів, прогресування клітинного циклу, репарація ДНК і загибель клітин. У центральній нервовій системі вітамін В5 давно визнаний ключовим «медіатором» розвитку та виживання нейронів [219].

Незважаючи на те, що кобаламін став відомим своєю роллю в еритропоезі, він також відіграє важливу роль як кофермент у багатьох



біохімічних процесах, які підтримують або відновлюють нервову систему. Доведено *in vivo*, що вітамін В12 — найефективніший з усіх вітамінів групи В щодо регенерації периферичних нервів після травми та їх реконструкції.

Позитивний ефект вітаміну В12 полягає в регенерації нервів, допомагає проліферації та міграції шваннівських клітин, що є суттєвим для забезпечення сприятливого середовища для росту аксона, прискорює дозрівання аксонів для встановлення ефективного зв'язку, також посилює мієлінізацію аксонів [220, 221,222].

Оскільки В1, В5, В12 реалізують нейротропну, нейропротекторну та енергетичну функції, володіють умовним біохімічним синергізмом ми використовували цей вітамінний комплекс для корекції пародонтального синдрому за умов розвитку полінейропатій індукованих стрептозоцином, паклітакселом та етанолом.

За результатами нашого дослідження встановлено, що при застосуванні комплексу вітамінів та АТФ у щурів зі стрептозоцин-, паклітаксел- та етанол-індукованими полінейропатіями покращувалася нервова провідність, що підтверджувало достовірне зниження порогу больової чутливості у порівнянні з тваринами, яким моделювали полінейропатії без корекції.

При моделюванні діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії у щурів розвивалися патологічні зміни у тканинах пародонта, а саме спостерігався підвищений катаболізм неколагенових білків позаклітинного матриксу сполучної тканини. Введення комплексу кокарбоксілази, нікотинаміду, кобаламіну та АТФ за умов стрептозоцин-, паклітаксел- та етанол-індукованої полінейропатії запобігало деполімеризації фукопротеїдів та протеогліканів сполучної тканини пародонта, про що свідчить достовірне зниження вмісту ГАГ та вільної фукози не зв'язанної з білком у гомогенаті м'яких тканин пародонта щурів у порівнянні з тваринами, яким моделювали полінейропатії без корекції.

Комплекс нейротропних вітамінів та АТФ за умов моделювання стрептозоцин-, паклітаксел- та етанол-індукованої полінейропатії пригнічує



карбонільно-оксидативний стрес, про що свідчить зниження вмісту ТБК-активних продуктів, молекул середньої маси, окисно-модифікованих протеїнів у м'яких тканинах пародонта тварин у порівнянні з тваринами, яким моделювали полінейропатії без корекції.

Корекція стрептозоцин- та паклітаксел-індукованої полінейропатій комплексом кокарбоксілази, ніацину, ціанокобаламіну та АТФ призводила до достовірного зниження у сироватці крові тварин вмісту дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та основ Шиффа у порівнянні з цими показниками у тварин, яким моделювали полінейропатії без корекції. Таким чином, комплекс кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ володіє мембранопротекторною та антиоксидантною дією.

Експериментальна корекція діабетичної та хіміотоксичної полінейропатії комплексом кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ у сироватці крові попереджала розвиток карбонільно-оксидативного стресу про що свідчить достовірне зниження у сироватці крові вмісту продуктів окисної модифікації білків нейтрального та лужного характеру у порівнянні з тваринами, яким вводили стрептозоцин та паклітаксел без корекції.

Таким чином, периферичні полінейропатії індуковані стрептозоцином, паклітакселом та етанолом призводять до розвитку патологічних змін у м'яких тканинах пародонта дослідних 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.

Введення комплексу кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ сприяє нормалізації нервової провідності та запобігає підвищеному катаболізму білків сполучної тканини пародонта, призводить до нормалізації співвідношення протеази/інгібітори протеаз, активації оксидативного стресу, що запобігає окисній модифікації протеїнів та перекисному окисненню



0442468393685588

ліпідів, що попереджає розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов введення стрептозоцину, паклітакселу та етанолу.

Таким чином, використання комплексу нейротропних вітамінів та АТФ є перспективною стратегією метаболічної корекції змін у тканинах пародонта за умов діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії.



ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, що полягає у з'ясуванні впливу діабетичної, хіміотоксичної та алкогольної полінейропатії на розвиток патологічних змін у тканинах пародонта тварин та обґрунтування експериментальної терапії цих змін шляхом застосування комплексу тіамініпрофосфату, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ.

1. За умов введення стрептозоцину, паклітакселу та етанолу поріг больової чутливості вірогідно зростав у щурів в 2 рази ($P < 0,001$), 1,7 рази ($P < 0,001$), 1,6 рази ($P < 0,05$) відповідно у порівнянні з інтактними тваринами. За цих умов введення комплексу кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ сприяло відновленню нервової провідності та нервово-м'язового збудження про що свідчить достовірне зменшення порогу больової чутливості на 100,8 %, 40,9 %, 54,7 % відповідно порівняно з тваринами яким моделювали полінейропатії без корекції.

2. Механізмами розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов паклітаксел-, стрептозоцин-, етанол-індукованої периферичної полінейропатії є підвищений катаболізм глікокон'югатів сполучної тканини, розвиток оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу.

3. Комплекс кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ зменшує розвиток оксидативного стресу у сироватці крові тварин за умов моделювання діабетичної та хіміотоксичної полінейропатії про що свідчить вірогідне зменшення в 1,3 рази ($P < 0,05$) дієнових кон'югатів, в 1,2 рази ($P < 0,05$) ТБК-активних продуктів та в 1,5 рази ($P < 0,05$) основ Шиффа на тлі нормалізації антирадикального захисту.

4. Комплекс кокарбоксілази, нікотинаміду, ціанокобаламіну та АТФ попереджає розвиток патологічних змін у тканинах пародонта щурів, яким моделювали діабетичну, хіміотоксичну та алкогольну полінейропатію, шляхом запобігання деполімеризації фукопротеїдів та протеогліканів



0442468393685588

сполучної тканини пародонта, нормалізації протеїназно-інгібіторного потенціалу та пригнічення карбонільно-оксидативного стресу.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(6):83-90. doi: 10.3238/arztebl.2018.083.
2. Organic Oral Care. Diabetic neuropathy and oral care needs. [Internet] [updated 2024 Jun 15; cited 2024 Jul 15]. Available from: <http://surl.li/fjijmi>
3. American diabetes association professional practice committee. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S185-S194. doi: 10.2337/dc22-S012.
4. Concepción Zavaleta MJ, Gonzáles Yovera JG, Moreno Marreros DM, Rafael Robles LDP, Palomino Taype KR, et al. Diabetic gastroenteropathy: an underdiagnosed complication. *World J Diabetes.* 2021;12(6):794-809. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.794.
5. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol.* 2017;81(6):772-81. doi: 10.1002/ana.24951.
6. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(12):657-66. doi: 10.1038/nrneurol.2010.160.
7. Nogales E, Wolf SG, Khan IA, Ludueña RF, Downing KH. Structure of tubulin at 6.5 Å and location of the taxol-binding site. *Nature.* 1995;375(6530):424-27. doi: 10.1038/375424a0.
8. Nogales E. The tubulin structure, a quarter of a century later. *Mol Biol Cell.* 2023;34(4):rt2. doi: 10.1091/mbc.E23-01-0005.
9. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461-70. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020.
10. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletteix C, Pezet D, Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol.* 2017;(8):86. doi: 10.3389/fphar.2017.00086.



0442468393685588

11. Brown TJ, Sedhom R, Gupta A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *JAMA Oncol.* 2019;5(5):750. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.
12. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2020;102(12):732-39.
13. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
14. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: epidemiology, pathomechanisms and treatment. *Oncol Ther.* 2021;9(2):385-450. doi: 10.1007/s40487-021-00168-y.
15. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al; American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1941-67. doi: 10.1200/JCO.2013.54.0914.
16. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain.* 2019 May;160 Suppl 1(Suppl 1):S1-S10. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001540. PMID: 31008843; PMCID: PMC6499732.
17. Avan A, Postma TJ, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. *Oncologist.* 2015;20(4):411-32. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0044.
18. Fischer D, Malik T. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: Malik T, editors. *Practical chronic pain management* [Internet]. Springer, Cham; 2020 [cited 2024 Apr 12]. p. 3711-80. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-46675-6_45
19. Marupudi NI, Han JE, Li KW, Renard VM, Tyler BM, Brem H. Paclitaxel: a review of adverse toxicities and novel delivery strategies. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(5):609-21. doi: 10.1517/14740338.6.5.609.
20. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13(1):27-46. doi: 10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x.



21. Cashman CR, Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. *Neurosci Lett*. 2015;596:33-50. doi: 10.1016/j.neulet.2015.01.048.
22. Gornstein E, Schwarz TL. The paradox of paclitaxel neurotoxicity: mechanisms and unanswered questions. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt A:175-83. doi: 10.1016/Zhang D, Yang R, Wang S, Dong Z. Paclitaxel: new uses for an old drug. *Drug Des Devel Ther*. 2014;(8):279-84. doi:10.2147/DDDT.S56801./j.neuropharm.2013.08.016.
23. Zhang D, Yang R, Wang S, Dong Z. Paclitaxel: new uses for an old drug. *Drug Des Devel Ther*. 2014;(8):279-84. doi: 10.2147/DDDT.S56801.
24. Пушкарьов ВМ, Старенький ДВ, Пушкарьов ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Ефект паклітакселу на клітинний цикл та ініціація апоптозу в клітинах раку щитоподібної залози. *Доп НАН України*. 2011;(2):163-65.
25. Yared JA, Tkaczuk KH. Update on taxane development: new analogs and new formulations. *Drug Des Devel Ther*. 2012;(6):371-84. doi: 10.2147/DDDT.S28997.
26. Tamburin S, Park SB, Alberti P, Demichelis C, Schenone A, Argyriou AA. Taxane and epothilone-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24 Suppl 2:S40-S51. doi: 10.1111/jns.12336.
27. Gornstein EL, Schwarz TL. Neurotoxic mechanisms of paclitaxel are local to the distal axon and independent of transport defects. *Exp Neurol*. 2017;288:153-66. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.11.015.
28. Shim HS, Bae C, Wang J, Lee KH, Hankerd KM, Kim HK, et al. Peripheral and central oxidative stress in chemotherapy-induced neuropathic pain. *Mol Pain*. 2019;(15):1744806919840098. doi: 10.1177/1744806919840098.
29. McCormick B, Lowes DA, Colvin L, Torsney C, Galley HF. MitoVitE, a mitochondria-targeted antioxidant, limits paclitaxel-induced oxidative stress and mitochondrial damage in vitro, and paclitaxel-induced mechanical hypersensitivity in a rat pain model. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):659-66. doi: 10.1093/bja/aew309.
30. Peng L, Bu Z, Ye X, Zhou Y, Zhao Q. Incidence and risk of peripheral neuropathy with nab-paclitaxel in patients with cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(5). doi: 10.1111/ecc.12407.



31. Li Y, Zhang H, Zhang H, Kosturakis AK, Jawad AB, Dougherty PM. Toll-like receptor 4 signaling contributes to Paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *J Pain*. 2014;15(7):712-25. doi: 10.1016/j.jpain.2014.04.001.
32. Ledebøer A, Jekich BM, Sloane EM, Mahoney JH, Langer SJ, Milligan ED, et al. Intrathecal interleukin-10 gene therapy attenuates paclitaxel-induced mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in dorsal root ganglia in rats. *Brain Behav Immun*. 2007;21(5):686-98. doi: 10.1016/j.bbi.2006.10.012.
33. Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Kuskowski MA, Ghilardi JR, Mantyh PW. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Brain Res*. 2007;1168:46-59. doi: 10.1016/j.brainres.2007.06.066.
34. Andersen Hammond E, Pitz M, Shay B. Neuropathic pain in taxane-induced peripheral neuropathy: evidence for exercise in treatment. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019;33(10):792-99. doi: 10.1177/1545968319860486.
35. Velasco R, Bruna J. Taxane-induced peripheral neurotoxicity. *Toxics*. 2015;3(2):152-69. doi: 10.3390/toxics3020152.
36. Wang XM, Lehky TJ, Brell JM, Dorsey SG. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine*. 2012;59(1):3-9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.03.027.
37. Melli G, Jack C, Lambrinos GL, Ringkamp M, Höke A. Erythropoietin protects sensory axons against paclitaxel-induced distal degeneration. *Neurobiol Dis*. 2006;24(3):525-30. doi: 10.1016/j.nbd.2006.08.014.
38. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):176-83. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.011.
39. Birková A, Hubková B, Čižmárová B, Bolerázská B. Current view on the mechanisms of alcohol-mediated toxicity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9686. doi: 10.3390/ijms22189686.
40. Askgaard G, Kraglund F, Kann AE, Vilstrup H, Jepsen P. [Epidemiology for alcohol-related liver disease]. *Ugeskr Laeger*. 2021;183(14):V11200893. Danish.



41. Kendrick SF, O'Boyle G, Mann J, Zeybel M, Palmer J, Jones DE, et al. Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1988-97. doi: 10.1002/hep.23572.
42. Grubb AF, Greene SJ, Fudim M, Dewald T, Mentz RJ. Drugs of abuse and heart failure. *J Card Fail*. 2021;27(11):1260-75. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.05.023.
43. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(2):117-20. doi: 10.1007/s11883-008-0017-z.
44. Piano MR, Thur LA, Hwang CL, Phillips SA. Effects of alcohol on the cardiovascular system in women. *Alcohol Res*. 2020;40(2):12. doi: 10.35946/arcr.v40.2.12.
45. Shaaban A, Gangwani MK, Pendela VS, Vindhya MR. Alcoholic Cardiomyopathy. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513322/>
46. Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2):572. doi: 10.3390/nu12020572.
47. Farokhnia M, Abshire KM, Hammer A, Deschaine SL, Saravanakumar A, Cobbina E, et al. Neuroendocrine response to exogenous ghrelin administration, combined with alcohol, in heavy-drinking individuals: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled human laboratory study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(6):464-76. doi: 10.1093/ijnp/pyab004
48. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Stärkel P, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(42):E4485-93. doi: 10.1073/pnas.1415174111.
49. Santiesteban-Lores LE, Carneiro MC, Isaac L, Bavia L. Complement system in alcohol-associated liver disease. *Immunol Lett*. 2021;236:37-50. doi: 10.1016/j.imlet.2021.05.007.
50. Calvert CM, Toomey T, Jones-Webb R. Are people aware of the link between alcohol and different types of Cancer? *BMC Public Health*. 2021;21(1):734. doi: 10.1186/s12889-021-10780-2



51. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019;266(12):2907-19. doi: 10.1007/s00415-018-9123-1.
52. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health*. 2006;29(4):245-54.
53. Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc*. 2006;65(3):278-90. doi: 10.1079/pns2006496.
54. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175-94. doi: 10.1038/ajg.2017.469.
55. Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E, Kokotis P, Liappas J. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(4):375-81. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.00050.x.
56. Peters J, Staff NP. Update on toxic neuropathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2022;24(5):203-16. doi: 10.1007/s11940-022-00716-5.
57. Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve*. 2011;43(3):309-16. doi: 10.1002/mus.21946.
58. Koike H, Iijima M, Sugiura M, Mori K, Hattori N, Ito H, et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54(1):19-29. doi: 10.1002/ana.10550.
59. de la Monte SM, Xu XJ, Wands JR. Ethanol inhibits insulin expression and actions in the developing brain. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(10):1131-45. doi: 10.1007/s00018-005-4571-z
60. de la Monte SM, Tong M, Cohen AC, Sheedy D, Harper C, Wands JR. Insulin and insulin-like growth factor resistance in alcoholic neurodegeneration. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(9):1630-44. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00731.x.
61. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes



- Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
62. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al; IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Oct;204:110945. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110945.
63. World Health Organization. Diabetes. [Internet]. WHO [updated 2023 Apr 5; cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
64. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):42. doi: 10.1038/s41572-019-0097-9.
65. Bönhof G J, Ziegler, D. Diabetische neuropathie – relevanz metabolischer phänotypen. *Der Diabetologe.* 2020;17(01):1-7. doi:10.1007/s11428-020-00686-9
66. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1.
67. Spallone V, Lacerenza M, Rossi A, Sicuteri R, Marchettini P. Painful diabetic polyneuropathy: approach to diagnosis and management. *Clin J Pain.* 2012;28(8):726-43. doi: 10.1097/AJP.0b013e318243075c.
68. Gwathmey KG, Pearson KT. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. *BMJ.* 2019;365:l1108. doi: 10.1136/bmj.l1108
69. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(8):473. doi: 10.1007/s11910-014-0473-5.
70. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-54. doi: 10.2337/dc16-2042.



71. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin Ther.* 2018;40(6):828-49. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.001.
72. Паньків ВІ. Патогенетичне лікування діабетичної нейропатії: комплексний підхід. *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2012;7(47).
73. Feldman, E.L., Callaghan, B.C., Pop-Busui, R. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 5, 41 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
74. Viader A, Sasaki Y, Kim S, Strickland A, Workman CS, Yang K, et al. Aberrant Schwann cell lipid metabolism linked to mitochondrial deficits leads to axon degeneration and neuropathy. *Neuron.* 2013;77(5):886-98. doi: 10.1016/j.neuron.2013.01.012.
75. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(10):573-83. doi: 10.1038/nrneurol.2011.137.
76. Vincent AM, Calabek B, Roberts L, Feldman EL. Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:591-606. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00034-5.
77. Fernyhough P. Mitochondrial dysfunction in diabetic neuropathy: a series of unfortunate metabolic events. *Curr Diab Rep.* 2015;15(11):89. doi: 10.1007/s11892-015-0671-9.
78. Fernyhough P, McGavock J. Mechanisms of disease: mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:353-77. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00027-8.
79. Chowdhury SK, Smith DR, Fernyhough P. The role of aberrant mitochondrial bioenergetics in diabetic neuropathy. *Neurobiol Dis.* 2013;51:56-65. doi: 10.1016/j.nbd.2012.03.016.
80. Rumora AE, Lentz SI, Hinder LM, Jackson SW, Valesano A, Levinson GE, et al. Dyslipidemia impairs mitochondrial trafficking and function in sensory neurons. *FASEB J.* 2018;32(1):195-207. doi: 10.1096/fj.201700206R.



0442468393685588

81. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017;93(6):1296-1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
82. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. 2014;18(1):1-14. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.1.1
83. Padilla A, Descorbeth M, Almeyda AL, Payne K, De Leon M. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity. *Brain Res*. 2011;1370:64-79. doi: 10.1016/j.brainres.2010.11.013.
84. American Diabetes Association. Diabetes and Oral Health Problems. [Internet]. American Diabetes Association. [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://diabetes.org/search?keywords=Diabetes+and+Oral+Health+Problems>
85. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55(1):21-31. doi: 10.1007/s00125-011-2342-y.
86. D'Aiuto F, Gable D, Syed Z, Allen Y, Wanyonyi KL, White S, et al. Evidence summary: the relationship between oral diseases and diabetes. *Br Dent J*. 2017;222(12):944-48. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.544.
87. Jivanescu A, Bondor CI, Pop-Busui R, Veresiu IA, Sima DI, Cosma DT, et al. Associations between oral health status and diabetic neuropathy in a large Romanian cohort of patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):e139-e140. doi: 10.2337/dc18-0721.
88. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR Jr, Wallaschofski H, Nauck M, et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*. 2010;33(5):1037-43. doi: 10.2337/dc09-1778.
89. Borgnakke WS, Anderson PF, Shannon C, Jivanescu A. Is there a relationship between oral health and diabetic neuropathy? *Curr Diab Rep*. 2015;15(11):93. doi: 10.1007/s11892-015-0673-7.
90. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the



- classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721.
91. González-Moles MÁ, Ramos-García P. State of evidence on oral health problems in diabetic patients: a critical review of the literature. *J Clin Med.* 2021;10(22):5383. doi: 10.3390/jcm10225383.
92. Ivoš A, Matošić A, Gradiški IP, Orlović I. The effects of alcohol on oral health, a review. *Archives of Psychiatry Research.* 2019;55(1):61-70. doi: 10.20471/may.2019.55.01.05
93. Dos Santos Maidana M, Varela Junior AS, Corcini CD, Pereira JR, Pires DM, Tavella RA, et al. Oral cytological changes in young adults related to alcohol consumption. *Arch Oral Biol.* 2021;126:105127. doi: 10.1016/j.archoralbio.2021.105127.
94. Reis SR, do Espírito Santo AR, Andrade MG, Sadigursky M. Cytologic alterations in the oral mucosa after chronic exposure to ethanol. *Braz Oral Res.* 2006;20(2):97-102. doi: 10.1590/s1806-83242006000200002.
95. Feng L, Wang L. Effects of alcohol on the morphological and structural changes in oral mucosa. *Pak J Med Sci.* 2013 Jul;29(4):1046-9. doi: 10.12669/pjms.294.3696. PMID: 24353685; PMCID: PMC3817782.
96. Ottaviani G, Targato G, Rupel K, Gobbo M, Generali D, Guglielmi A, et al. Oral problems in oncology patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a prospective observational study. *Cancers (Basel).* 2023;16(1):176. doi: 10.3390/cancers16010176.
97. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: a systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1):e81-90. doi: 10.4317/jced.51337.
98. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis.* 2011;17(6):550-59. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01788.x.
99. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:581795. doi: 10.1155/2014/581795.



100. González-Arriagada WA, Ottaviani G, Dean D, Ottaviani G, Santos-Silva AR, Treister NS. Editorial: Oral complications in cancer patients. *Front Oral Health*. 2023;3:1116885. doi: 10.3389/froh.2022.1116885.
101. Chaveli López B, Gavaldá Esteve C, Sarrión Pérez MG. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent*. 2011;3(1):e31-42. doi: 10.4317/jced.3.e31.
102. López-Galindo MP, Bagán JV, Jiménez-Soriano Y, Alpiste F, Camps C. Clinical evaluation of dental and periodontal status in a group of oncological patients before chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11(1):E17-21. English, Spanish.
103. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer [Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis]. *Rev Med Chil*. 2011;139(3):373-81. Spanish.
104. Avşar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(6):781-9. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.02.029.
105. Vistoso Monreal A, Polonsky G, Shiboski C, Sankar V, Villa A. Salivary gland dysfunction secondary to cancer treatment. *Front Oral Health*. 2022;(3):907778. doi: 10.3389/froh.2022.907778.
106. Yu HJ, Koh SH. Overview of symptoms, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis of various acquired polyneuropathies. *Hanyang Med Rev*. 2017;37(1):34. doi.org/10.7599/hmr.2017.37.1.34
107. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice ASC, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031. Epub 2010 Sep 19. PMID: 20851519.
108. Luong KV, Nguyen LT. The impact of thiamine treatment in the diabetes mellitus. *J Clin Med Res*. 2012;4(3):153-60. doi: 10.4021/jocmr890w.



109. Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis SG, Goncalves Ribeiro M, Souza da Fonseca AD, Guimaraes OR, Kaufman R, Wajnsztajn F. B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain. *Vitam Amp Miner.* 2017;06(02). doi.org/10.4172/2376-1318.1000161
110. Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor.* 2016;17(1). doi.org/10.5935/1806-0013.20160013
111. Várkonyi T, Körei A, Putz Z, Martos T, Keresztes K, Lengyel C, et al. Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med.* 2017;108(5):419-37. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05257-0.
112. Karbasforooshan H, Karimi G. The role of SIRT1 in diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:190-94. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.075.
113. Tubas F, Akyildiz B, Ozcan A, Kurtolu S, Akin L, Baykan A. Thiamine-responsive supraventricular tachycardia in a patient with diabetes mellitus. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi* 2014;57(4):262-64.
114. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020 Jan;26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207.
115. Roy RP, Ghosh K, Ghosh M, Acharyya A, Bhattacharya A, Pal M, et al. Study of vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated early type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(5):631-37. doi: 10.4103/2230-8210.190542.
116. World medicine. KOKAPHIT - World medicine
<https://worldmedicine.ua/product/cocarnit/>.
117. Nozdrenko DN, Berehovi SM, Nikitina NS, Stepanova LI, Beregova TV, Ostapchenko LI. The influence of complex drug cocarnit on the nerve conduction velocity innervated tibialis of rats with diabetic polyneuropathy. *Biomedical Research.* 2018;29(19) 3629-34. doi: [10.4066/biomedicalresearch.29-18-1055](https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-1055).
118. Popov SV, Melekhovets OK, Demikhova NV, Vynnychenko LB. Препарат високої метаболічної активності кокарніт у лікуванні діабетичної автономної



- нейропатії серця. *Likarska Sprava*. 26 черв. 2012;(3-4):75-81. [doi.org/10.31640/ls-2012-\(3-4\)-13](https://doi.org/10.31640/ls-2012-(3-4)-13)
119. Trammell SA, Weidemann BJ, Chadda A, Yorek MS, Holmes A, Coppey LJ, et al. Nicotinamide riboside opposes type 2 diabetes and neuropathy in mice. *Sci Rep*. 2016;(6):26933. doi: 10.1038/srep26933.
120. Верховна Рада України. Закон України про захист тварин від жорстокого поводження № 3447–IV 21 Лют 2006 [Internet]. Київ; 2006. [ЦИТОВАНО 2024 Квіт 12]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>
121. Cavaletti G, Cavalletti E, Montaguti P, Oggioni N, De Negri O, Tredici G. Effect on the peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Neurotoxicology*. 1997;18(1):137-45. PMID: 9215996.
122. Islam MS, Choi H. Nongenetic model of type 2 diabetes: a comparative study. *Pharmacology*. 2007;79(4):243-49. doi: 10.1159/000101989.
123. Dina OA, Barletta J, Chen X, Mutero A, Martin A, Messing RO, et al. Key role for the epsilon isoform of protein kinase C in painful alcoholic neuropathy in the rat. *J Neurosci*. 2000;20(22):8614-19. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-22-08614.2000.
124. Nguyen VA, Le T, Tong M, Mellion M, Gilchrist J, de la Monte SM. Experimental alcohol-related peripheral neuropathy: role of insulin/IGF resistance. *Nutrients*. 2012;4(8):1042-57. doi: 10.3390/nu4081042.
125. Randall LO, Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1957;111(4):409-19.
126. Santos-Nogueira E, Redondo Castro E, Mancuso R, Navarro X. Randall-Selitto test: a new approach for the detection of neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2012;29(5):898-904. doi: 10.1089/neu.2010.1700.
127. Беркало ЛВ, Бобович ОВ, БоброваНО, Гейко ОО, КайдашевІІІ, Куценко ЛО, Ножинова ОА, Рябенко ВВ, Соколенко ВМ, Шинкевич ВІ. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Кайдашев ІІІ, редактор. Полтава: Полімет; 2003. 99 – 100 с.
128. Беркало ЛВ, Бобович ОВ, БоброваНО, Гейко ОО, КайдашевІІІ, Куценко ЛО, Ножинова ОА, Рябенко ВВ, Соколенко ВМ, Шинкевич ВІ. Методи клінічних та



- експериментальних досліджень в медицині. Кайдашев ІІ, редактор. Полтава: Полімет; 2003. 117 - 120 с.
- 129.Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО. Окислителъная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения. Вопросы мед химии. 1995;(1):24-26.
- 130.Ou S, Kwok КС, Wang Y, Bao H. An improved method to determine SH and –S– S– group content in soymilk protein. Food Chem., 2004;88(2):317-20. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.05.001>
- 131.Королюк МА, Иванова ЛІ, Майорова ІГ. Метод определения активности каталазы. Лаб дело. 1988;(1):16-19.
- 132.Чевари С, Чаба І, Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. Лаб дело. 1985;(11):678-81.
- 133.Разыграев А.В. Метод определения глутатионпероксидазной активности с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты. Клинико-лабораторный консилиум. 2004;(4):19-22.
- 134.Власова СН. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. Лаб дело. 1990;(8):19-22.
- 135.Mokrasch LC, Teschke EJ. Glutathione content of cultured cells and rodent brain regions: a specific fluorometric assay. Anal Biochem. 1984;140(2):506-9. doi: 10.1016/0003-2697(84)90201-x.
- 136.Lowry ОН, rosebrough NJ, farr AL, randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951;193(1):265-75.
- 137.Уголев АМ, Иезуитова НН, Масевич ЦГ, Надирова ТЯ, Тимофеева НМ. Исследование пищеварительного аппарата у человека. Ленинград: Наука; 1969; 216 с.
- 138.Веремеенко КН, Голобородько ОП, Кизим АІ. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоровье; 1988; 200 с.
- 139.Беркало ЛВ, Бобович ОВ, БоброваНО, Гейко ОО, КайдашевІІІ, Куценко ЛО, Ножинова ОА, Рябенко ВВ, Соколенко ВМ, Шинкевич ВІ. Методи клінічних та



- експериментальних досліджень в медицині. Кайдашев ПП, редактор. Полтава: Полімет; 2003. 158-159 с.
- 140.Шараев ПН. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях. Лаб дело. 1987;(5):530-32.
- 141.Шараев ПН, Стрелков НС, Кильдиярова РР. Метод определения фукозы, не связанной с белками. Клиническая лабораторная диагностика. 1997;(4):17-18.
- 142.Stemmer U, Hermetter A. Protein modification by aldehydophospholipids and its functional consequences. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1818(10):2436-45. doi: 10.1016/j.bbamem.2012.03.006.
- 143.Дубинина ЕЕ. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса. Вопросы медицинской химии. 2001;(6):136-41.
- 144.Dahl JU, Gray MJ, Jakob U. Protein quality control under oxidative stress conditions. *J Mol Biol*. 2015;427(7):1549-63. doi: 10.1016/j.jmb.2015.02.014.
- 145.Hawkins CL, Davies MJ. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J Biol Chem*. 2019;294(51):19683-708. doi: 10.1074/jbc.REV119.006217.
- 146.Pajares M, Jiménez-Moreno N, Dias IHK, Debelec B, Vucetic M, Fladmark KE, et al. Redox control of protein degradation. *Redox Biol*. 2015;6:409-20. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.003.
- 147.Breusing N, Grune T. Biomarkers of protein oxidation from a chemical, biological and medical point of view. *Exp Gerontol*. 2010;45(10):733-37. doi: 10.1016/j.exger.2010.04.004.
- 148.Lauridsen C. From oxidative stress to inflammation: redox balance and immune system. *Poult Sci*. 2019;98(10):4240-46. doi: 10.3382/ps/pey407.
- 149.Baba SP, Bhatnagar A. Role of thiols in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol*. 2018;7:133-39. doi: 10.1016/j.cotox.2018.03.005.
- 150.Vázquez-Torres A. Redox active thiol sensors of oxidative and nitrosative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17(9):1201-14. doi: 10.1089/ars.2012.4522.



151. Davies MJ. Protein oxidation and peroxidation. *Biochem J.* 2016;473(7):805-25. doi: 10.1042/BJ20151227
152. Lévy E, El Banna N, Baïlle D, Heneman-Masurel A, Truchet S, Rezaei H, et al. Causative links between protein aggregation and oxidative stress: a review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3896. doi: 10.3390/ijms20163896.
153. Лавришин ЮЮ, Вархоляк ІС, Мартишук ТВ, Гута ЗА, Іванків ЛБ, Паладійчук ОР, та ін. Науковий вісник ЛНУВМБТ ім СЗ. Гжицького. 2016;2(66):100-12. doi: 10.15421/nvlvet6622
154. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr.* 2004;134(3):489-92. doi: 10.1093/jn/134.3.489.
155. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homoeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 2016;95:27-42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028.
156. Tykhonovych KV, Kotvytska AA, Beregovyi SM, Neporada KS. Development of pathological changes in the oral cavity organs of animals under conditions of polyneuropathies of different genesis. *Med. and Ecol. probl.* 2023Dec.29;27(5-6):31-4. <https://ecomед-journal.org/index.php/journal/article/view/287>
157. Kotvytska AA, Tykhonovych KV, Kryvoruchko TD, Neporada KS, Beregovyi SM. Paclitaxel-induced neuropathy induces changes in oral cavity organs of rats . *Regul. Mech. Biosyst.* 2023Feb.7;14(1):102-5. <https://medicine.dp.ua/index.php/med/article/view/862>
158. Kotvytska AA, Kryvoruchko TD, Neporada KS, Beregovyi SM. Development of periodontal syndrome in rats under streptozocin-induced diabetic neuropathy. *MCCCh.* 2021 Dec. 14;(3):36-41. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/12579>
159. Kotvytska AA, Tykhonovych KV, Kryvoruchko TD, Beregovyi SM, Neporada KS. THE STATE OF PERIODONTAL TISSUES IN RATS AGAINST THE BACKGROUND OF THEIR LONG-TERM ALCOHOLIZATION. *Fiziolohichnyi.* 11 берез. 2022;68(2):23-8. <https://doi.org/10.15407/fz68.02.023>
160. Pilipovich AA. The use of B-vitamin group in the practice of a neurologist. *Consilium Medicum.* 2020;22(9):82-86. doi: 10.26442/20751753.2020.9.200438



161. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. *Nutrients*. 2016;8(2):68. doi: 10.3390/nu8020068.
162. Nedeljković P, Dacić S, Kovačević M, Peković S, Vučević D, Biljana BN. Vitamin B complex as a potential therapeutical modality in combating peripheral nerve injury. *Acta Medica Medianae*. 2018;57(2):85-91. doi:10.5633/amm.2018.0214
163. Хиць AP. Ефективність комплексу вітамінів групи В в терапії болю у спині. *Укр мед часопис*. 2021;2(142):29-32. doi: 10.32471/umj.1680-3051.142.205437
164. Bubko I, Gruber BM, Anuszevska EL. Rola tiaminy w chorobach neurodegeneracyjnych [The role of thiamine in neurodegenerative diseases]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:1096-106. Polish.
165. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*. 2010;2(3):299-316. doi: 10.3390/nu2030299.
166. Linden JM. Purinergic receptors. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al, editors. *Basic Neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects* [Internet] 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999 [cited 2024 Apr 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27952/>
167. Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(12):1471-83. doi: 10.1007/s00018-007-6497-0.
168. Barańska J. Receptory nukleotydowe-budowa i funkcje, historia i perspektywy [Nucleotide receptors-structure and function, history and perspectives]. *Postepy Biochem*. 2014;60(4):424-37. Polish.
169. Khakh BS, North RA. Neuromodulation by extracellular ATP and P2X receptors in the CNS. *Neuron*. 2012;76(1):51-69. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.024.
170. Díaz-Muñoz M, Hernández-Muñoz R, Butanda-Ochoa A. Structure-activity features of purines and their receptors: implications in cell physiopathology. *Mol Biomed*. 2022;3(1):5. doi: 10.1186/s43556-022-00068-1.
171. Ercan G, Yigitturk G, Erbas O. Therapeutic effect of adenosine on experimentally induced acute ulcerative colitis model in rats. *Acta Cir Bras*. 2020;34(12):e201901204. doi: 10.1590/s0102-865020190120000004.



172. Kotvytska AA, Kryvoruchko TD, Neporada KS, Berehovyi SM. CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS IN PARODONTAL TISSUES OF RATS CAUSED BY STREPTOZOCINININDUCED DIABETIC NEUROPATHY. *Bull Probl Biol Med.* 2022;1(1):132. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-132-135>
173. KOTVYTSKA AA, KRYVORUCHKO TD, NEPORADA KS, BEREHOVYI SM. Experimental justification of the efficacy of cocarnite for correction of disorders in rat periodont tissues under alcohol neuropathy. *Exp Clin Physiol Biochem.* 2022;94(1):31-7.
174. Fi C, Wo W. Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(1 Suppl. 1):1-9.
175. Dantas AM, Mohn CE, Burdet B, Zorrilla Zubilete M, Mandalunis PM, Elverdin JC, et al. Ethanol consumption enhances periodontal inflammatory markers in rats. *Arch Oral Biol.* 2012;57(9):1211-7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.02.008.
176. Frazão DR, Maia CDSF, Chemelo VDS, Monteiro D, Ferreira RO, Bittencourt LO, et al. Ethanol binge drinking exposure affects alveolar bone quality and aggravates bone loss in experimentally-induced periodontitis. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236161. doi: 10.1371/journal.pone.0236161.
177. Kamoda T, Komatsuzaki A, Ono S, Tanaka S, Yokoi Y. Association between drinking habits and oral symptoms: a cross-sectional study based on Japanese national statistical data. *Int J Dent.* 2020;2020:8874587. doi: 10.1155/2020/8874587.
178. Маньковський БН. Діабетична нейропатія: від голови до кінчиків пальців. Київ: Віра Проджект; 2021. 400 с.
179. Hammoud N, Jimenez-Shahed J. Chronic neurologic effects of alcohol. *Clin Liver Dis.* 2019;23(1):141-55. doi: 10.1016/j.cld.2018.09.010.
180. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
181. Hopkins R, Li R. Essential of free radical biology and medicine. Cambridge, MA: Cell Med Press AIMSCI, Inc.; 2017. 254 p



0442468393685588

182. Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24(11):1693-701.
183. Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, Iwaniec UT. Alcohol: a simple nutrient with complex actions on bone in the adult skeleton. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(4):657-71. doi: 10.1111/acer.13000.
184. Callaci JJ, Himes R, Lauing K, Wezeman FH, Brownson K. Binge alcohol-induced bone damage is accompanied by differential expression of bone remodeling-related genes in rat vertebral bone. *Calcif Tissue Int.* 2009;84(6):474-84. doi: 10.1007/s00223-009-9240-z.
185. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol.* 2002;249(1):9-17. doi: 10.1007/pl00007853.
186. Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain.* 2001;94(3):293-304. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00363-3.
187. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* 2012;14 Suppl 4(Suppl 4):iv45-54. doi: 10.1093/neuonc/nos203.
188. Persohn E, Canta A, Schoepfer S, Traebert M, Mueller L, Gilardini A, et al. Morphological and morphometric analysis of paclitaxel and docetaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *Eur J Cancer.* 2005;41(10):1460-66. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.006.
189. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2017;(10):174. doi: 10.3389/fnmol.2017.00174.
190. Chua KC, El-Haj N, Priotti J, Kroetz DL. Mechanistic insights into the pathogenesis of microtubule-targeting agent-induced peripheral neuropathy from pharmacogenetic and functional studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022;130 Suppl 1(Suppl 1):60-74. doi: 10.1111/bcpt.13654.
191. McDonald ES, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves bax redistribution and cytochrome c release but not fas receptor signaling. *Neurobiol Dis.* 2002;9(2):220-33. doi: 10.1006/nbdi.2001.0468.



192. Stadtman ER, Moskovitz J, Levine RL. Oxidation of methionine residues of proteins: biological consequences. *Antioxid Redox Signal*. 2003;5(5):577-82. doi: 10.1089/152308603770310239.
193. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-208. doi: 10.2174/0929867053764635.
194. Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol*. 2011;232(2):154-61. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.08.016.
195. Bulua AC, Simon A, Maddipati R, Pelletier M, Park H, Kim KY, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med*. 2011;208(3):519-33. doi: 10.1084/jem.20102049.
196. Areti A, Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol*. 2014;2:289-95. doi: 10.1016/j.redox.2014.01.006.
197. Klein I, Lehmann HC. Pathomechanisms of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Toxics*. 2021;9(10):229. doi: 10.3390/toxics9100229.
198. Balkaran RL, Teelucksingh SS, Naidu RS, Lutchmansingh KE, Morris LA, Tripathi V, et al. The use of the slipping slipper sign to explore the connection between the feet and the mouth in patients with diabetes mellitus. *P R Health Sci J*. 2020;39(2):216-221.
199. Quiroz-Aldave J, Durand-Vásquez M, Gamarra-Osorio E, Suarez-Rojas J, Jantine Roseboom P, Alcalá-Mendoza R, et al. Diabetic neuropathy: past, present, and future. *Caspian J Intern Med*. 2023;14(2):153-69. doi: 10.22088/cjim.14.2.153.
200. Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2023 Mar;12(2):390-398. doi: 10.21037/apm-22-693.
201. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S171-S189. doi: 10.1111/jcpe.12947.



202. Lappin DF, Robertson D, Hodge P, Treagus D, Awang RA, Ramage G, et al. The influence of glycated hemoglobin on the cross susceptibility between type 1 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Periodontol.* 2015;86(11):1249-59. doi: 10.1902/jop.2015.150149.
203. Meenawat A, Pun K, Srivastava V, Meenawat AS, Dolas RS, Govila V. Periodontal disease and type I diabetes mellitus: Associations with glycemic control and complications. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(5):597-600. doi: 10.4103/0972-124X.119286.
204. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol.* 2018;45(2):150-66. doi: 10.1111/jcpe.12803.
205. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2018;45(2):138-49. doi: 10.1111/jcpe.12808.
206. Laudembach JM, Simon Z. Common dental and periodontal diseases: evaluation and management. *Med Clin North Am.* 2014;98(6):1239-60. doi: 10.1016/j.mcna.2014.08.002.
207. Dahl JU, Gray MJ, Jakob U. Protein quality control under oxidative stress conditions. *J Mol Biol.* 2015;427(7):1549-63. doi: 10.1016/j.jmb.2015.02.014.
208. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? *J Diabetes Investig.* 2011;2(1):18-32. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x.
209. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303. Erratum in: *Diabetes Care.* 2010;33(12):2725.



210. Zhou J, Zhou S. Inflammation: therapeutic targets for diabetic neuropathy. *Mol Neurobiol.* 2014;49(1):536-46. doi: 10.1007/s12035-013-8537-0.
211. Kobayashi M, Zochodne DW. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: new aspects of pathogenesis and their treatment implications. *J Diabetes Investig.* 2018;9(6):1239-54. doi: 10.1111/jdi.12833.
212. Jack M, Wright D. Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. *Transl Res.* 2012;159(5):355-65. doi: 10.1016/j.trsl.2011.12.004.
213. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18(1):1-14. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
214. Tardy AL, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: a narrative review of the biochemical and clinical evidence. *Nutrients.* 2020;12(1):228. doi: 10.3390/nu12010228.
215. Bâ A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol.* 2008;28(7):923-31. doi: 10.1007/s10571-008-9297-7.
216. Aleshin VA, Mkrtchyan GV, Bunik VI. Mechanisms of non-coenzyme action of thiamine: protein targets and medical significance. *Biochemistry (Mosc).* 2019;84(8):829-850. doi: 10.1134/S0006297919080017.
217. Mkrtchyan G, Aleshin V, Parkhomenko Y, Kaehne T, Di Salvo ML, Parroni A, et al. Molecular mechanisms of the non-coenzyme action of thiamin in brain: biochemical, structural and pathway analysis. *Sci Rep.* 2015;(5):12583. doi: 10.1038/srep12583.
218. Ying W. NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(2):179-206. doi: 10.1089/ars.2007.1672.
219. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):974. doi: 10.3390/ijms20040974.



220. Liao WC, Wang YJ, Huang MC, Tseng GF. Methylcobalamin facilitates collateral sprouting of donor axons and innervation of recipient muscle in end-to-side neurorrhaphy in rats. *PLoS One*. 2013;8(9):e76302. doi: 10.1371/journal.pone.0076302
221. Nedeljković P, Dacić S, Kovačević M, Peković S, Vučević D, Božić - Nedeljković B. VITAMIN B COMPLEX AS A POTENTIAL THERAPEUTICAL MODALITY IN COMBATING PERIPHERAL NERVE INJURY. *Acta Medica Median*. 15 бепез. 2018;57(2):85-91. <https://doi.org/10.5633/amm.2018.0214>
222. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2016;11(5):842-5. doi: 10.4103/1673-5374.177150.



ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

- 1) Котвицька АА, Криворучко ТД, Непорада КС, Береговий СМ. Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов стрептозоцин-індукованої діабетичної нейропатії. МСCh. 2021 Dec. 14;(3):36-41. <http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/12579> (фахове видання)
- 2) Kotvytska AA, Kryvoruchko TD, Naporada KS, Berehovyi SM. Correction of metabolic disorders in parodontal tissues of rats caused by streptozocinininduced diabetic neuropathy. Bull Probl Biol Med. 2022;1(1):132-5 <http://vpbim.com.ua/uk/knowledgebase/korekcziya-metabolichnyh-porushen-u-tkanynah-parodonta-shhuriv-sprychynenyh-streptozoczynindukovanoyu-diabetychnoyu-nejropatiyeu/> (фахове видання)
- 3) Котвицька АА, Криворучко ТД, Непорада КС, Береговий СМ. Експериментальне обґрунтування ефективності Кокарніту для корекції порушень у тканинах пародонта щурів за умов алкогольної нейропатії. ЕСРВ 2022, 94(1): 31–37. <http://esrb.org.ua/archive/94/1/31> (фахове видання)
- 4) Kotvytska AA, Tykhonovych KV, Kryvoruchko TD, Berehovyi SM, Naporada KS. The state of periodontal tissues in rats against the background of their long-term alcoholization. Fiziolohichni. 11 берез. 2022;68(2):23-8. <http://fz.kiev.ua/index.php?abs=1896> (Scopus)
- 5) Kotvytska AA, Tykhonovych KV, Kryvoruchko TD, Naporada KS, Beregovyi SM. Paclitaxel-induced neuropathy induces changes in oral cavity organs of rats . Regul. Mech. Biosyst. 2023Feb.7;14(1):102-5. <http://medicine.dp.ua/index.php/med/article/view/862> (Scopus)



6) Tykhonovych KV, KotvytskaAA, Beregovyi SM, NeporadaKS. Development of pathological changes in the oral cavity organs of animals under conditions of polyneuropathies of different genesis. Med. and Ecol. probl.2023Dec.29;27(5-6):31-4. <http://ecomед-journal.org/index.php/journal/article/view/287> (фахове видання)

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1) Котвицька АА, Тихонович КВ, Криворучко ТД, Берегова ТВ, Непорада КС, Береговий СМ. Вплив токсичної нейропатії на протеїназно-інгібіторний потенціал в органах порожнини рота щурів: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України», м. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, Україна, 13 – 15 травня 2020 р. – Т.1. – С. 120 – 121.

2) Котвицька АА, Тихонович КВ, Криворучко ТД, Берегова ТВ, Непорада КС, Береговий СМ. Експериментальна корекція змін протеїназно-інгібіторного потенціалу органів порожнини рота щурів за умов токсичної нейропатії: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації», м. Харків: Вид-во НФаУ, Україна, 15 травня 2020 р.– С.113 – 114.

3) Котвицька АА, Тихонович КВ, Криворучко ТД, Непорада КС. Зміни активності про- та антиоксидантної системи в органах порожнини рота щурів за умов токсичної нейропатії: матеріали XII Науково-практичної конференції присвяченої засновникам кафедри патофізіології ТДМІ проф. Бергеру Е.Н. і проф. Марковій О.О., II Галицькі читання «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», м. Тернопіль, Україна, 29 – 30 жовтня 2020 р. – С. 58 – 59.

4) Довгополий ОО, Котвицька АА. Вплив хронічної дії етанолу та Кокарніту на тканини пародонта щурів: матеріали XXV Міжнародного



медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, Україна, 12 - 14 квітня 2021 р. — С. 280.

5) Котвицька АА, Тихонович КВ, Криворучко ТД, Непорада КС, Береговий СМ. Вплив хронічної дії етанолу на органи порожнини рота щурів: матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої 140-річчю з дня народження академіка О. О. Богомольця «42 наукові читання імені О. О. Богомольця», м. Київ, Україна, 24 травня 2021 р. — С. 65 – 66.

6) Котвицька АА, Криворучко ТД, Непорада КС. Корекція порушень метаболічних процесів у тканинах пародонта щурів за умов діабетичної нейропатії: матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)», м. Полтава, Україна, 8 жовтня 2021 р. – С. 83 – 84

7) Котвицька АА, Криворучко ТД, Непорада КС. Вплив корекції на протеїназно-інгібіторний потенціал м'яких тканин пародонта щурів за умов діабетичної нейропатії: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини», м. Полтава, Україна, 21-22 жовтня 2021 р. – С. 118–119.

8) Котвицька АА, Криворучко ТД, Непорада КС. Розвиток та корекція патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов токсичної нейропатії: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2022», м. Полтава, Україна, 2 грудня 2022 р. – С. 39–40.

9) Котвицька АА. Обґрунтування експериментальної корекції патологічних змін у м'яких тканинах пародонта щурів за умов токсичної полінейропатії: доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора О. В. Катрушова «Досягнення експериментальної та клінічної медицини», м. Полтава, Україна, 19 травня 2023 р.



10) Котвицька АА, Тихонович КВ, Непорада КС. Діабетична нейропатія викликає розвиток патологічних змін в органах порожнини рота щурів: матеріали науково-практичної конференції для лікарів Харківського регіону у рамках реалізації науково-освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань», м. Харків, Україна, 4 липня 2024 р. – С. 58–60.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1) Непорада КС, Котвицька АА, Тихонович КВ. Технологія корекції патологічних змін у слинних залозах щурів за умов діабетичної нейропатії: Реєстраційна картка технології № 0623U000099; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 04.05.2023.

2) Непорада КС, Котвицька АА, Тихонович КВ, Довгополий ОО. Технологія способу корекції токсичної нейропатії у тварин: Реєстраційна картка технології № 0623U000033; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 06.02.2023.

3) Непорада КС, Котвицька АА, Тихонович КВ. Технологія корекції пародонтального синдрому у щурів за умов діабетичної нейропатії: Реєстраційна картка технології № 0623U000098; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 04.05.2023.



«Затверджую»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор НАУМНИКО ОУМ



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** біохімічні механізми розвитку та корекції патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов токсичної полінейропатії
- 2. Установа, автор:** Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, викладач Котвицька Аліна Анатоліївна
- 3. Джерело інформації:** 1. Розвиток та корекція патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов токсичної нейропатії. А. А. Котвицька, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада – // Медична наука – 2022: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. – (2 грудня 2022 р.). – Полтава, 2022. – С. 39–40.
2. Kotvytska, A. A., Tykhonovych, K. V., Kryvoruchko, T. D., Noporada, K. S., Beregovyi, S. M. Paclitaxel-induced neuropathy induces changes in oral cavity organs of rats / *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14(1), 2023,102-105. <https://doi.org/10.15421/022315>
- 4. Де впроваджено:** на кафедрі хімії ліків та лікарської токсикології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
- 5. Форма впровадження:** включено в лекційний курс та практичні заняття з біологічної хімії.
- 6. Ефект від впровадження:** поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо наслідків хіміотерапії паклітакселом на підставі вивчення біохімічних механізмів розвитку та корекції пародонтального синдрому у щурів.
- 7. Терміни впровадження:** 2023 р.

Протокол № 19 від 09.11. 2023р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри
хімії ліків та лікарської токсикології
Національного медичного університету
Імені О. О. Богомольця
д.мед.н., професор

Ірина НІЖЕНКОВСЬКА

«Затверджую»

В. о. першого проректора
Івано-Франківського національного
медичного університету
професор Грицик А. Р.
_____ 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** розвиток та корекція патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов алкогольної полінейропатії
- 2. Установа, автор:** Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, викладач Котвицька Аліна Анатоліївна
- 3. Джерело інформації:**
 1. А. А. Котвицька, К. В. Тихонович, Т. Д. Криворучко, С. М. Береговий, К. С. Непорада Стан тканин пародонта у щурів на тлі їх тривалої алкоголізації /Фізіол. журн., 2022, Т. 68, № 2-3, 23-28
 2. А. А. Котвицька, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада, С. М. Береговий Експериментальне обґрунтування ефективності Кокарніту для корекції порушень у тканинах пародонта щурів за умов алкогольної нейропатії /Experimental and clinical physiology and biochemistry, ЕСРВ 2022, 1/2(94):31–37.
- 4. Де впроваджено:** на кафедрі біологічної та медичної хімії імені академіка Г. О. Бабенка Івано-Франківського національного медичного університету
- 5. Форма впровадження:** включено в лекційний курс та практичні заняття з біологічної хімії.
- 6. Ефект від впровадження:** поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо розвитку та корекції біохімічних змін у тканинах пародонта щурів на тлі їх тривалої алкоголізації.
- 7. Терміни впровадження:** 2023 р.

Протокол № ___ від _____ 2023р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
біологічної та медичної хімії
імені академіка Г. О. Бабенка
Івано-Франківського національного
медичного університету,
к.б.н., доцент

Тарас МАКСИМЧУК

«Затверджую»
 Проректор з наукової роботи
 Вінницького національного
 медичного університету
 ім. М. І. Пирогова
 професор Олег ВЛАСЕНКО
 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** біохімічні механізми розвитку та корекція патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов стрептозоцин-індукованої діабетичної полінейропатії
2. **Установа, автор:** Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, викладач Котвицька Аліна Анатоліївна
3. **Джерело інформації:** 1. А. А. Котвицька, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада, С. М. Береговий. Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов стрептозоциніндукованої діабетичної нейропатії / *Медична та клінічна хімія*, (3), 2021, 36–41. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i3.12579>
 2. А. А. Котвицька, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада, С. М. Береговий. Correction of metabolic disorders in parodontal tissues of rats caused by streptozocin indused diabetic / *Вісник проблем біології і медицини*, 1(163), 2022, 132-135
 DOI [10.29254/2077-4214-2022-1-163-132-135](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-132-135)
4. **Де впроваджено:** на кафедрі біохімії ім. професора О. О. Пентюка Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова
5. **Форма впровадження:** включено в лекційний курс та практичні заняття з біологічної хімії.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань здобувачів вищої освіти 3 рівня навчання щодо біохімічних механізмів розвитку та корекції патологічних змін у тканинах пародонта щурів на тлі експериментального цукрового діабету.
- 7 **Терміни впровадження:** 2023 -2024 н.р.

Протокол № 7 від 27.11.2023.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри
 біохімії ім. професора О. О. Пентюка
 Вінницького національного медичного університету
 ім. М.І. Пирогова
 д.мед.н., професор



Наталія ЗАІЧКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету

ім. Данила Галицького

проф. Гжегоцький М. Р.

2020 р.

Акт впровадження

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** вплив токсичної нейропатії на розвиток патологічних змін у органах порожнини рота та експериментальна корекція цих змін за допомогою Кокарніту.
2. **Заклад, де проведена розробка, ПІБ авторів:** Українська медична стоматологічна академія, здобувачі наукового ступеня – Котвицька Аліна Анатоліївна, Тихонович Ксенія Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** 1. Вплив токсичної нейропатії на протеїназно-інгібіторний потенціал в органах порожнини рота щурів. А. Котвицька, К. Тихонович, Т. Криворучко, Т. Берегова та ін. – //Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13- 15 травня 2020 р.). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту. – Т.1. – С. 120 – 121
2. Експериментальна корекція змін протеїназно-інгібіторного потенціалу органів порожнини рота щурів за умов токсичної нейропатії. А. Котвицька, К. Тихонович, Т. Криворучко, Т. Берегова та ін. – //Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації : тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (15 травня 2020 р.). – Х. : Вид-во НФаУ. – С.113-114
4. **Впроваджено:** на кафедрі біологічної хімії Львівського національного медичного університету, м. Львів.
5. **Включено:** в лекційний курс і практичні заняття з біологічної хімії.
Результати впровадження: до тематичного плану лекцій та практичних занять з теми «Дослідження біохімічного складу тканин зуба: органічні та мінеральні компоненти. Амелогенез», впроваджено дані щодо впливу токсичної нейропатії на зміни протеїназно-інгібіторного потенціалу в органах порожнини рота щурів.
6. **Термін впровадження:** 2020 рік.
7. **Базова установа, яка здійснює впровадження:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри біологічної хімії
Львівського національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

О.Я. Скляров

«Затверджую»

Перший проректор

Дніпровського державного

медичного університету

професор Ігор ІШПОНЬКА

2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: біохімічні механізми розвитку та корекції пародонтального синдрому у щурів за умов діабетичної полінейропатії

2. Установа, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, викладач Котвицька Аліна Анатоліївна

3. Джерело інформації: 1. Корекція порушень метаболічних процесів у тканинах пародонта щурів за умов діабетичної нейропатії. А. А. Котвицька, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада, С. М. Береговий –// УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА): матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю. – (8 жовтня 2021 р.). – Полтава, 2021. – С. 83 – 84
2. А. А. Котвицька, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада, С. М. Береговий Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов стрептозоциніндукованої діабетичної нейропатії / *Медична та клінічна хімія*, (3), 2021, 36–41. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i3.12579>

4. Де впроваджено: на кафедрі біохімії та медичної хімії Дніпровського державного медичного університету

5. Форма впровадження: включено в лекційний курс та практичні заняття з біологічної хімії.

6. Ефект від впровадження: поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо розвитку та корекції патологічних змін у тканинах пародонта щурів на тлі експериментального цукрового діабету.

7. Терміни впровадження: 2023 р.

Протокол № 5 від 27.11. 2023р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри
біохімії та медичної хімії
Дніпровського державного
медичного університету,
д.біол.н., професор

Ганна МАСЛАК



0442468393685588

Реєстраційна картка технології (PKT)

5436. Державний реєстраційний номер: 0623U000033

5517. № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502

5256. Особливі позначки: 5

9000. Походження технології: С

9159. Договір: Немає



Відомості про заявника технології

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2536405127

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Непорада Каріне Степанівна

2 - англійською мовою

Neporada Karine

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Лідова, 13, кв. 47, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36000, Україна

2934. Телефон / Факс: 380956015918

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: neporadaks@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 3084310148

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Котвицька Аліна Анатоліївна

2 - англійською мовою

Kotvytska Alina

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Героїв АТО, 63, кв. 148, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36000, Україна

2934. Телефон / Факс: 380971617835

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: alina.kotvytska@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:



2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2970111107

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Тихонович Ксенія Володимирівна

2 - англійською мовою

Tykhonovych Kseniia

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Баленка, 9, кв. 6, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36000, Україна

2934. Телефон / Факс: 380954729161

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: tikhonovich.kseniia@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 3647602973

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Довгополий Олександр Олександрович

2 - англійською мовою

Dovhopolyi Oleksandr

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Пушкіна, 52Б, кв. 16, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36011, Україна

2934. Телефон / Факс: 380952065524

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: sanya-don@ukr.net

1333. Форма власності, сфера управління:

Відомості про власника технології

2458. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 43937407

2152. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Полтавський державний медичний університет

3 - англійською мовою

Poltava State Medical University

2360. Скорочене найменування юридичної особи: ПДМУ

2656. Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36011, Україна

2935. Телефон / Факс: 380532602051; 380532227821

2395. Адреса електронної пошти/веб-сайт: mail@umsa.edu.ua; https://www.pdmu.edu.ua

1332. Форма власності, сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Джерела, напрями та обсяги фінансування

7700. КПКВК: не застосовується

7201. Напрямок фінансування: 2.2 - прикладні дослідження і розробки



Код джерела фінансування	Обсяг фінансування, тис. грн.
7704	5,00

Терміни виконання роботи

7553. Початок виконання НДДКР: 01.2019

7362. Закінчення виконання НДДКР: 12.2023

Відомості про технологію

9027. Назва технології

1 - українською мовою

Технологія способу корекції токсичної нейропатії у тварин.

3 - англійською мовою

Technology of the method of correction of toxic neuropathy in animals.

9125. Опис технології

1. Мета, для досягнення якої розроблено чи придбано технологію

Мета технології полягає у створенні експериментального способу корекції токсичної нейропатії у лабораторних тварин для зменшення патологічних проявів у хворих під час хіміотерапії.

2. Основна суть технології

Суть технології полягає в експериментальній корекції токсичної нейропатії у білих щурів шляхом введення внутрішньом'язово розчину кокарніту протягом 9 днів. Суть – базується на здійсненні запобігання нейротоксичності під час хіміотерапії за допомогою використання кокарніту, який містить 50 мг кокарбоксилази, 20 мг нікотинаміду, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату, що забезпечує превенцію розвитку патологічних змін за умов моделювання токсичної нейропатії шляхом інтраперітонеального введення паклітакселу 2 мг/кг.

3. Анотований зміст

В рамках технології запропоновано спосіб експериментальної корекції паклітаксел-індукованої нейропатії у білих щурів, шляхом внутрішньом'язового введення розчину кокарніту, який запобігає розвитку нейротоксичності, про що свідчить зменшення порогу больової чутливості у порівнянні з тваринами, яким моделювали токсичну нейропатію без корекції.

4. Проблеми, які технологія дає змогу вирішувати

Даний спосіб експериментальної корекції токсичної нейропатії, дає змогу дослідити патогенетичні ланки розвитку нейротоксичності у тварин та розробити заходи профілактики і корекції.

5. Ознаки новизни технології

Вперше було запропоновано експериментальну корекцію нейротоксичності кокарнітом за умов токсичної нейропатії у лабораторних тварин.

6. Складові технології

Паклітаксел 2 мг/кг, кокарніт (World Medicine) 1 мг/кг, шприц для ін'єкцій.

Опис технології англійською мовою

Toxic neuropathy was modeled by intraperitoneal administration of paclitaxel 2 mg/kg for 4 days (0, 2, 4 and 6). Rats with toxic neuropathy were injected intramuscularly for 9 days with cocarnit (1 mg/kg), which contains 50 mg of cocarboxylase, 20 mg of nicotinamide, 500 µg of cyanocobalamin, and 10 mg of disodium adenosine triphosphate trihydrate.

9127. Технічні характеристики

Моделювали токсичну нейропатію шляхом інтраперітонеального введення паклітакселу 2 мг/кг упродовж 4 днів (0, 2, 4 і 6). Щурам з токсичною нейропатією протягом 9 днів внутрішньом'язово вводили кокарніт (1 мг/кг), який містить 50 мг кокарбоксилази, 20 мг нікотинаміду, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату.

9128. Техніко-економічний чи соціальний ефект



Використання даної технології дозволяє підвищити ефективність хіміотерапії, знизити негативні побічні ефекти, зокрема, розвиток нейротоксичності та нейропатичного болю. Середня ціна паклітакселу від 3778 грн. за 260 мг; середня ціна Кокарніту 270 грн. за 3 ампули.

5490. Об'єкти інтелектуальної власності

Немає

9156. Основні переваги порівняно з існуючими технологіями

Використати запропоновану технологію експериментальної корекції кокарнітом токсичної нейропатії у тварин дозволяє максимально спростити та пришвидшити спосіб корекції нейротоксичності.

9155. Галузь застосування

Біологія, Медицина

9158. Інформація щодо потенційних ринків збуту технології

Україна

9160. Інформація щодо потенційних ринків збуту продукції, виробленої з використанням технології

Україна

9157. Ступінь відпрацювання технології

– якщо технологічну документацію розроблено за результатами лабораторних випробувань дослідного зразка - 9157/Л

– 9157/TRL4 - перевірено прототип в лабораторії, технологію перевірено в лабораторії

5535. Умови поширення в Україні

53 - за договірною ціною

5211. Умови передачі зарубіжним країнам

63 - за договірною ціною

6012. Орієнтовна вартість технології та витрат на впровадження: 5 тис. грн.

6013. Особливі умови впровадження технології

Немає



Підсумкові відомості

5634. Індекс УДК: 611.08;612.08;591.4.08, 615.9;615.099, 616.8, 616.8-00:615.099:612.08

5616. Коди тематичних рубрик НТІ: 34.41.05, 34.47.01, 76.29.51

6111. Керівник юридичної особи: Ждан Вячеслав Миколайович

6210. Науковий ступінь, вчене звання керівника юридичної особи: (д. мед. н., професор)

6120. Керівник НДДКР

1 - українською мовою

Непорада Каріне Степанівна

2 - англійською мовою

Neporada Karine

6228. Науковий ступінь, вчене звання керівника НДДКР: (д.мед.н., професор)

6140. Керівник структурного підрозділу МОН України: Чайка Дар'я Юріївна

Тел.: +38 (044) 287-82-55

Email: chayka@mon.gov.ua

6142. Реєстратор: Іванов Олексій Васильович



Реєстраційна картка технології (РКТ)

5436. Державний реєстраційний номер: 0623U000098

5517. № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502

5256. Особливі позначки: 5

9000. Походження технології: С

9159. Договір: Немає



Відомості про заявника технології

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2536405127

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Непорада Каріне Степанівна

2 - англійською мовою

Neporada Karine

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Лідова, 13, кв. 47, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36000, Україна

2934. Телефон / Факс: 380956015918

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: neporadaks@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 3084310148

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Котвицька Аліна Анатоліївна

2 - англійською мовою

Kotvytska Alina

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Героїв АТО, 63, кв. 148, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36000, Україна

2934. Телефон / Факс: 380971617835

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: alina.kotvytska@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:



2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2970111107

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Тихонович Ксенія Володимирівна

2 - англійською мовою

Tykhonovych Kseniia

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Баленка, 9, кв. 6, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36000, Україна

2934. Телефон / Факс: 380954729161

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: tikhonovich.kseniia@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:

Відомості про власника технології

2458. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 43937407

2152. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Полтавський державний медичний університет

3 - англійською мовою

Poltava State Medical University

2360. Скорочене найменування юридичної особи: ПДМУ

2656. Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36011, Україна

2935. Телефон / Факс: 380532602051; 380532227821

2395. Адреса електронної пошти/веб-сайт: mail@umsa.edu.ua; https://www.pdmu.edu.ua

1332. Форма власності, сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Джерела, напрями та обсяги фінансування

7700. КПКВК: не застосовується

7201. Напрямок фінансування: 2.2 - прикладні дослідження і розробки

Код джерела фінансування	Обсяг фінансування, тис. грн.
7704	5,00

Терміни виконання роботи

7553. Початок виконання НДДКР: 01.2019

7362. Закінчення виконання НДДКР: 12.2023

Відомості про технологію

9027. Назва технології

1 - українською мовою

Технологія корекції пародонтального синдрому у щурів за умов діабетичної нейропатії

3 - англійською мовою



Technology of correction of periodontal syndrome in rats under the conditions of diabetic neuropathy

9125. Опис технології

1. Мета, для досягнення якої розроблено чи придбано технологію

Мета – полягає у створенні експериментального способу корекції пародонтального синдрому у щурів за умов діабетичної нейропатії для зменшення розвитку патологічних змін у тканинах пародонта та поліпшенні впливу наслідків цукрового діабету на органи порожнини рота.

2. Основна суть технології

Технологія базується на здійсненні запобігання розвитку пародонтального синдрому у тварин на тлі діабетичної нейропатії за допомогою внутрішньом'язового введення розчину кокарніту протягом 9 днів, який містить 50 мг кокарбоксилази, 20 мг нікотинаміду, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату, що забезпечує інгібування вільно-радикального окислення, активації протеолітичних процесів та підвищеному розпаду біополімерів сполучної тканини пародонта.

3. Анотований зміст

Запропоновано спосіб експериментальної корекції стрептозоцин-індукованої нейропатії у білих щурів, шляхом внутрішньом'язового введення розчину кокарніту, який запобігає розвитку пародонтального синдрому, про що свідчить зменшення катаболізму фукопротеїнів та протеогліканів сполучної тканини, пригнічення оксидативного стресу, нормалізація протеїназно-інгібіторного потенціалу у порівнянні з тваринами, яким моделювали діабетичну нейропатію без корекції. Практична цінність технології полягає в фундаментальному дослідженні яке дозволить покращити стан органів порожнини рота у хворих на цукровий діабет, шляхом використання кокарніту для попередження розвитку відділеного хронічного наслідку діабетичної нейропатії.

4. Проблеми, які технологія дає змогу вирішувати

Даний спосіб експериментальної корекції стрептозоцин-індукованої нейропатії дає змогу дослідити патогенетичні ланки розвитку пародонтального синдрому.

5. Ознаки новизни технології

Вперше було запропоновано експериментальну корекцію пародонтального синдрому кокарнітом за умов діабетичної нейропатії у лабораторних тварин.

6. Складові технології

Стрептозоцин 65 мг/кг, кокарніт (World Medicine) 1 мг/кг, шприц для ін'єкцій.

Опис технології англійською мовою

A method of experimental correction of streptozocin-induced neuropathy in white rats by intramuscular injection of a cocarnite solution is proposed, which prevents the development of periodontal syndrome, as evidenced by a decrease in the catabolism of fucoproteins and proteoglycans of connective tissue, inhibition of oxidative stress, normalization of proteinase-inhibitory potential compared to animals. The practical value of the technology lies in the fundamental research that will improve the condition of the oral cavity in patients with diabetes, by using cocarnite to prevent the development of isolated chronic consequences of diabetic neuropathy.

9127. Технічні характеристики

Моделювали діабетичну нейропатію шляхом одноразового внутрішньом'язового введення стрептозоцину 65 мг/кг. Щурам з підтвердженою діабетичною нейропатією протягом 9 діб внутрішньом'язово вводили кокарніт (1 мг/кг), який містить 50 мг кокарбоксилази, 20 мг нікотинаміду, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату.

9128. Техніко-економічний чи соціальний ефект

Використання даної технології дозволяє підвищити ефективність дослідження патогенезу пародонтального синдрому, знизити негативні побічні ефекти стрептозоцин-індукованої нейропатії, зокрема, на розвиток патологічних змін у тканинах пародонта тварин. Середня ціна стрептозоцину від 7500 грн. за 100 мг; середня ціна кокарніту 270 грн. за 3 ампули.

5490. Об'єкти інтелектуальної власності

Немає

**9156. Основні переваги порівняно з існуючими технологіями**

Використати запропоновану технологію експериментальної корекції кокарнітом діабетичної нейропатії у тварин дозволяє з'ясувати патогенез ушкодження тканин пародонта та прискорити його використання у клінічній практиці. Здатність кокарніту коригувати патогенетичні механізми формування пародонтального синдрому за умов діабетичної нейропатії в експерименті дозволяє рекомендувати його для подальшого дослідження як потенційного фармакологічного засобу для стоматологічної практики. Впровадження в клінічну практику застосування кокарніту у пацієнтів з діабетичною нейропатією, що мають в анамнезі цукровий діабет, дозволить удосконалити тактику їх медикаментозного лікування, що матиме значний економічний та соціальний ефект, так як дозволить зменшити розвиток патологічних змін в органах порожнини рота.

9155. Галузь застосування

Біологія, Медицина

9158. Інформація щодо потенційних ринків збуту технології

Україна

9160. Інформація щодо потенційних ринків збуту продукції, виробленої з використанням технології

Україна

9157. Ступінь відпрацювання технології

– якщо технологічну документацію розроблено за результатами попередніх випробувань дослідного зразка - 9157/O
– 9157/TRL5 - перевірено прототип в робочому середовищі користувача, технологію перевірено у відповідному робочому середовищі (на виробництві)

5535. Умови поширення в Україні

53 - за договірною ціною

5211. Умови передачі зарубіжним країнам

63 - за договірною ціною

6012. Орієнтовна вартість технології та витрат на впровадження: 5 тис. грн.

6013. Особливі умови впровадження технології

Немає



Підсумкові відомості

5634. Індекс УДК: 616.31; 617.52-089, 616.314.17:616.8:612.08:599.232.4

5616. Коди тематичних рубрик НТІ: 76.29.55

6111. Керівник юридичної особи: Ждан Вячеслав Миколайович

6210. Науковий ступінь, вчене звання керівника юридичної особи: (д. мед. н., професор)

6120. Керівник НДДКР

1 - українською мовою

Непорада Каріне Степанівна

2 - англійською мовою

Neporada Karine

6228. Науковий ступінь, вчене звання керівника НДДКР: (д.мед.н., професор)

6140. Керівник структурного підрозділу МОН України: Чайка Дар'я Юріївна

Тел.: +38 (044) 287-82-55

Email.: chayka@mon.gov.ua

6142. Реєстратор: Іванов Олексій Васильович



Реєстраційна картка технології (РКТ)

5436. Державний реєстраційний номер: 0623U000099

5517. № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502

5256. Особливі позначки: 5

9000. Походження технології: С

9159. Договір: Немає



Відомості про заявника технології

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2536405127

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Непорада Каріне Степанівна

2 - англійською мовою

Neporada Karine

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Лідова, 13, кв. 47, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36000, Україна

2934. Телефон / Факс: 380956015918

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: neporadaks@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 3084310148

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Котвицька Аліна Анатоліївна

2 - англійською мовою

Kotvytska Alina

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Героїв АТО, 63, кв. 148, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36000, Україна

2934. Телефон / Факс: 380971617835

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: alina.kotvytska@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:



2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2970111107

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Тихонович Ксенія Володимирівна

2 - англійською мовою

Tykhonovych Kseniia

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Баленка, 9, кв. 6, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36000, Україна

2934. Телефон / Факс: 380954729161

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: tikhonovich.kseniia@gmail.com

1333. Форма власності, сфера управління:

Відомості про власника технології

2458. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 43937407

2152. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Полтавський державний медичний університет

3 - англійською мовою

Poltava State Medical University

2360. Скорочене найменування юридичної особи: ПДМУ

2656. Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36011, Україна

2935. Телефон / Факс: 380532602051; 380532227821

2395. Адреса електронної пошти/веб-сайт: mail@umsa.edu.ua; https://www.pdmu.edu.ua

1332. Форма власності, сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Джерела, напрями та обсяги фінансування

7700. КПКВК: не застосовується

7201. Напрямок фінансування: 2.2 - прикладні дослідження і розробки

Код джерела фінансування	Обсяг фінансування, тис. грн.
7704	5,00

Терміни виконання роботи

7553. Початок виконання НДДКР: 01.2019

7362. Закінчення виконання НДДКР: 12.2023

Відомості про технологію

9027. Назва технології

1 - українською мовою

Технологія корекції патологічних змін у слинних залозах щурів за умов діабетичної нейропатії

3 - англійською мовою



Technology of correction of pathological changes in the salivary glands of rats under the conditions of diabetic neuropathy

9125.Опис технології

1. Мета, для досягнення якої розроблено чи придбано технологію

Мета – полягає у створенні експериментального способу корекції патологічних змін у слинних залозах щурів за умов діабетичної нейропатії для зменшення ускладнень в органах порожнини рота при цукровому діабеті.

2. Основна суть технології

Технологія базується на здійсненні запобігання розвитку патологічних змін у слинних залозах тварин на тлі стрептозоцин-індукованою нейропатії за допомогою внутрішньом'язового введення розчину кокарніту протягом 9 днів, який містить 50 мг кокарбоксілази, 20 мг нікотинаміду, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату, що забезпечує пригнічення розвитку оксидативного стресу, активації протеолізу та збільшення білоксинтезуючої функції слинних залоз.

3. Анотований зміст

Запропоновано спосіб експериментальної корекції стрептозоцин-індукованої нейропатії у білих щурів, шляхом внутрішньом'язового введення розчину кокарніту, який запобігає розвитку ушкоджень слинних залоз, про що свідчить зменшення оксидативного стресу, нормалізація активності амілази та протеїнази у порівнянні з тваринами, яким моделювали діабетичну нейропатію без корекції.

4. Проблеми, які технологія дає змогу вирішувати

Даний спосіб експериментальної корекції діабетичної нейропатії, дає змогу дослідити патогенетичні ланки розвитку патологічних змін у слинних залозах тварин та розробити заходи профілактики і корекції.

5. Ознаки новизни технології

Вперше було запропоновано експериментальну корекцію патологічних змін у слинних залозах кокарнітом за умов діабетичної нейропатії у лабораторних тварин.

6. Складові технології

Стрептозоцин 65 мг/кг, кокарніт (World Medicine) 1 мг/кг, шприц для ін'єкцій.

Опис технології англійською мовою

A method of experimental correction of streptozocin-induced neuropathy in white rats by intramuscular injection of a cocarnite solution is proposed, which prevents the development of damage to the salivary glands, as evidenced by a decrease in oxidative stress, normalization of amylase and proteinase activity in comparison with animals that modeled diabetic neuropathy without correction

9127. Технічні характеристики

Моделювали діабетичну нейропатію шляхом одноразового внутрішньо м'язового введення стрептозоцину 65 мг/кг. Щурам з підтвердженою діабетичною нейропатією протягом 9 діб внутрішньом'язово вводили кокарніт (1 мг/кг), який містить 50 мг кокарбоксілази, 20 мг нікотинаміду, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату.

9128. Техніко-економічний чи соціальний ефект

Використання даної технології дозволяє підвищити ефективність, знизити негативні побічні ефекти стрептозоцин-індукованої нейропатії, зокрема, на розвиток патологічних змін у слинних залозах тварин. Середня ціна стрептозоцину від 7500 грн. за 100 мг; середня ціна Кокарніту 270 грн. за 3 ампули.

5490. Об'єкти інтелектуальної власності

Немає

9156. Основні переваги порівняно з існуючими технологіями

Використання запропонованої технології експериментальної корекції кокарніт діабетичної нейропатії у тварин дозволяє максимально спростити та пришвидшити дослідження превентивних та лікувальних заходів корекції ушкодження слинних залоз для подальшого впровадження у клінічній практиці. Здатність кокарніту коригувати патогенетичні механізми формування дисфункції слинних залоз за умов діабетичної нейропатії в експерименті дозволяє рекомендувати його для подальшого дослідження як потенційного фармакологічного засобу для стоматологічної практики. Впровадження в клінічну практику застосування кокарніту у пацієнтів з діабетичною нейропатією, що мають в анамнезі



цукровий діабет, дозволить удосконалити тактику їх медикаментозного лікування, що матиме значний економічний та соціальний ефект, так як дозволить зменшити розвиток патологічних змін в органах порожнини рота.

9155. Галузь застосування

Біологія, Медицина

9158. Інформація щодо потенційних ринків збуту технології

Україна

9160. Інформація щодо потенційних ринків збуту продукції, виробленої з використанням технології

Україна

9157. Ступінь відпрацювання технології

– якщо технологічну документацію розроблено за результатами лабораторних випробувань дослідного зразка - 9157/Л
– 9157/TRL4 - перевірено прототип в лабораторії, технологію перевірено в лабораторії

5535. Умови поширення в Україні

53 - за договірною ціною

5211. Умови передачі зарубіжним країнам

63 - за договірною ціною

6012. Орієнтовна вартість технології та витрат на впровадження: 5 тис. грн.

6013. Особливі умови впровадження технології

Немає

Підсумкові відомості

5634. Індекс УДК: 616.316, 616.316:616.8:612.8:599.323.4

5616. Коды тематичних рубрик НТІ: 76.29.55.07

6111. Керівник юридичної особи: Ждан Вячеслав Миколайович

6210. Науковий ступінь, вчене звання керівника юридичної особи: (д. мед. н., професор)

6120. Керівник НДДКР

1 - українською мовою

Непорада Каріне Степанівна

2 - англійською мовою

Neporada Karine

6228. Науковий ступінь, вчене звання керівника НДДКР: (д.мед.н., професор)

6140. Керівник структурного підрозділу МОН України: Чайка Дар'я Юріївна

Тел.: +38 (044) 287-82-55

Email.: chayka@mon.gov.ua

6142. Реєстратор: Іванов Олексій Васильович

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;



0442468393685588



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Котвицька Аліна Анатоліївна 3084310148;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3084310148;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF970400000025801600E697F202;
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): 10:44 08.10.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 10:44 08.10.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)