



## **ВІДГУК**

**рецензента доктора медичних наук, професора**

**НЕПОРАДИ КАРИНЕ СТЕПАНІВНИ,**

**завідувачки кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського**

**державного медичного університету, на дисертаційну роботу**

**НЕСТУЛІ КАТЕРИНИ ІГОРІВНИ**

**«Участь транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах регенерації кісток нижньої щелепи після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації», представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду Полтавського державного медичного університету, що утворена згідно наказу № 357 від 10 жовтня 2024 року для розгляду на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»**

### ***1. Ступінь актуальності обраної теми***

Всесвітньо визнано, що звичне вживання алкогольних напоїв збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, цереброваскулярних захворювань, злякисних новоутворень та алкогольної хвороби печінки. Між 1990 і 2017 роками глобальне споживання етанолу дорослої людини на душу населення (189 країн) зросло з 5,9 л (95% ДІ 5,8-6,1) до 6,5 л (6,0-6,9), і прогнозується, що воно сягне 7,6 л (6,5-10,2) до 2030 року. 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.

Травми щелепно-лищевої ділянки складають чверть всіх пацієнтів відділень щелепно-лищевого профілю. За статистикою майже 50% пацієнтів з ускладненими переломами нижньої щелепи зловживають алкоголем.

Виходячи з цього, дисертаційна робота Нестулі К.І., присвячена вивченню впливу модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах порушень



репаративного остеогенезу нижньої щелепи після неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації, є актуальною та своєчасною.

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

Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувачка є співвиконавицею теми.

Дисертаційна робота Нестулі К.І. ґрунтується на експериментах, в яких використано 70 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар, які утримувались у віварію ПДМУ. Відповідно до поставленої мети та завдань здобувачка сформувала експериментальні групи, здійснила підбір сучасних інформативних методів дослідження. Усі експерименти було проведено з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з питань біомедичної етики ПДМУ (протокол № 230 від 26.09.2024). У дисертаційній роботі використовувались методи: експериментальні – моделювання дозованого ушкодження нижньої щелепи (її неповного перелому), оцінка впливу модуляторів факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 на біохімічні маркери ремоделювання та репаративної регенерації кісткової тканини, показники системи оксиду азоту та продукти деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу кісткової тканини нижньої щелепи; біохімічні – оцінка активності ферментів-маркерів ремоделювання та репаративної регенерації кісткової тканини в сироватці крові, показників системи оксиду азоту та продуктів деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу кісткової тканини нижньої щелепи; біомеханічні – визначення тензометричних характеристик кісток нижньої щелепи; морфологічні – гістологічні дослідження зразків кісткової тканини нижньої щелепи; математико-статистичні методи.

Усі результати проведених досліджень статистично опрацьовані і результати цього аналізу наведені в тексті та таблицях. Наукові положення та висновки обґрунтовані, достовірні, випливають із поставлених завдань і отриманих результатів



досліджень. Усі наукові публікації здобувача – статті в наукових журналах, технологія, публікації в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, є оригінальними і повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії.

### ***3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях***

Отримані здобувачем наукові результати дослідження, основні положення та висновки дисертації відзначаються науковою новизною.

Нестуля К.І. доповнила наукові положення про роль хронічної алкогольної інтоксикації у порушенні процесів ремоделювання та репаративної остеорегенерації нижньої щелепи тварин з неповним переломом.

Нестуля К.І. вперше довела, що за умов неповного перелома нижньої щелепи на тлі алкоголізації тварин у сироватці крові збільшується активність кислоти фосфатази та її кісткової (тартратрезистентної) ізоформи, зростає NO-синтазна активність та вміст пероксинітритів у гомогенаті кістки, знижується активність орнітиндекарбоксилази та підвищується деполімеризація колагену, глікопротеїнів і протеогліканів, що порушує біомеханічні характеристики кістки в зоні ураження та темп її регенерації, що доведено на підставі біомеханічних досліджень.

Вперше виявлено, що введення модуляторів транскрипційних факторів NF- $\kappa$ B і Nrf2 піролідидитіокарбамату амонію, диметилфумарату та кверцетину підвищує у посттравматичному періоді після неповного перелому нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації резорбцію кісток, знижує активність NO-синтази (за рахунок індучибельної ізоформи) та концентрацію пероксинітритів, зменшує деполімеризацію колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у гомогенаті нижньощелепної кістки та збільшує її пружність і міцність, покращує процес репаративної регенерації.

Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження повністю висвітлені в 9 друкованих працях, з яких – 5 статей, а саме 3 статті у фахових журналах України категорії Б, 1 стаття у фаховому журналі України категорії А, що



реферується міжнародною наукометричною базою Scopus; 1 стаття у іноземному періодичному виданні (Польща), що реферується міжнародною наукометричною базою Scopus, опубліковано 3 тези доповідей у матеріалах конференцій, одержано 1 реєстраційну картку технології.

#### ***4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації***

Дисертанткою детально проведено патентно-інформаційний пошук, зроблено глибокий аналіз сучасного стану проблеми, висвітлені невирішені питання і обґрунтована доцільність визначення ролі модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у ремоделюванні та репаративній регенерації кісткової тканини щелеп тварин після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації. Дослідження базувалось на вивченні комплексу біохімічних параметрів в кістковій тканині щелеп та плазмі крові, які характеризують нітрозативний стрес, активність фосфатаз та морфологічному і морфометричному дослідженні у 70 щурів з неповного переломом щелепи за умов хронічної алкогольної інтоксикації. Кількість досліджень у серіях експериментів є достатньою для обґрунтування результатів і підтвердження їх статистичної значущості, що дало автору можливість вирішити поставлені наукові задачі. Комітетом з біоетики ПДМУ (протокол № 230 від 26.09.2024) засвідчено, що проведені дослідження відповідають міжнародним морально-етичним та правовим нормам. Висновки дисертації сформульовані на основі отриманих результатів та їх аналітичної оцінки, чітко відповідають поставленим завданням дослідження. Результати дисертації та основні положення висвітлені та обговорені у наукових публікаціях та під час фахових наукових конгресів та конференцій. В цілому наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків дисертації не викликає сумнівів.

#### ***5. Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності***



Упродовж виконання поставленого наукового завдання здобувачка у повній мірі та на високому рівні оволоділа методологією наукової діяльності. На етапі підготовки до планування дисертаційного дослідження здобувач виконала патентно-інформаційний пошук, розробила план дослідження, сформулювала мету та завдання, визначила перелік необхідних методів дослідження та експериментальних моделей. У процесі виконання дослідження дисертантка оволоділа методами роботи з лабораторними тваринами, моделювання неповного перелому нижньої щелепи на тлі алкогольної інтоксикації, широким спектром біохімічних методів дослідження, методами статистичної обробки результатів, їх інтерпретації та узагальнення, критичного обговорення із покликанням на сучасні наукові досягнення в галузі біології та медицини, навичками формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовки та оформлення публікацій у фахових джерелах. Вищевказане дозволило здобувачу на належному науковому рівні вирішити поставлену мету та виконати усі завдання дисертаційного дослідження.

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

За результатами біохімічних, морфологічних та біомеханічних досліджень встановлено, що модуляція транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 є ефективною стратегією метаболічної остеопротекції за умов хронічного алкоголізму. Отримані результати можуть бути використані для покращення діагностики ускладнень при переломах нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації шляхом моніторингу активності кислої фосфатази та її кісткової ізоформи в сироватці крові. Отримані результати про вплив модуляторів транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 можуть бути основою для розробки нових терапевтичних підходів, щодо ефективності остеорегенерації у пацієнтів з хронічною алкогольною інтоксикацією.

Практичне значення результатів дослідження підтверджується реєстраційною картою технології (РКТ) «Технологія експериментального моделювання перелому нижньої щелепи» (державний реєстраційний № 0624U000056).

Результати дослідження використовуються в науковій роботі та навчальному процесі на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України, на кафедрі патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології



Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, на кафедрі патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, на кафедрі медичної біології та хімії, біохімії, мікробіології, фізіології, патофізіології та фармакології Чорноморського національного університету ім. Петра Могили МОН України (м. Миколаїв).

### ***7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці***

Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання у лекційному матеріалі та під час проведення практичних занять при підготовці здобувачів вищої освіти на кафедрах патологічної фізіології, біохімії, фармакології, стоматології, травматології та ортопедії у закладах вищої освіти, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій при вивченні механізмів остеопротекторної дії модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2.

### ***8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому***

Дисертація викладена на 160 сторінках комп'ютерного набору, містить 4 таблиці та 35 рисунків. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 219 джерел – 62 кирилицею та 157 латиницею, додатків.

Анотація викладена українською та англійською мовами ідентично, за структурою та змістом відповідає існуючим вимогам. В анотації надані основні результати наукового дослідження, підсумована їх наукова новизна та практична цінність, наведені ключові слова. Анотація включає список наукових праць здобувачки, які відображають основні результати дисертації, додатково відображають наукові результати, засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У вступі відображено сучасний стан наукової проблеми з акцентом на невирішені питання; наведено зв'язок з науковими програмами, планами, темами; обґрунтовано мету та завдання дослідження; описано індивідуальний внесок автора,



наукову новизну та практичне значення роботи; наведено інформацію щодо апробації результатів дисертації, публікацій, структури та обсягу дисертації.

В розділі 1 огляд літератури наведений детальний аналіз сучасної наукової літератури з проблеми, описані біохімічні механізми ремоделювання та посттравматичної регенерації кісток, зокрема, за умов впливу алкоголю та роль транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах репаративного остеогенезу.

Авторкою висвітлені невирішені та дискусійні аспекти проблеми, що обґрунтовують вибір дисертанткою напрямку досліджень, його конкретної мети та завдань.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» детально описані матеріали, моделі та методи дослідження, засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам, представлено загальний дизайн дослідження. Наведено детальний опис моделі неповного перелому щелепи, обґрунтовані дози та терміни введення модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2, описані методи оцінки морфологічних та біомеханічних параметрів; методика отримання біологічного матеріалу; біохімічні методи дослідження показників у сироватці крові та кістковій тканині нижньої щелепи, статистичної обробки цифрового матеріалу. Застосовані автором методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти визначеної мети.

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

У розділі 3 «Метаболічні, біомеханічні та патоморфологічні характеристики кісток нижньої щелепи щурів у посттравматичному періоді після їх дозованого ушкодження за умов хронічної алкогольної інтоксикації» Нестуля К.І. обґрунтувала, що за умов неповного перелому нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації вірогідно збільшується у сироватці крові активність кислої фосфатази та її кісткової (тарtratрезистентної) ізоформи, значно підвищується деполімеризація



біополімерів кісткової тканини, збільшується NO-синтазна активність та вміст пероксинітритів лужних та лужно-земельних металів, залишаються зменшеними пружність кістки в зоні ураження під час розтягу та її міцність, на що вказує зниження модуля Юнга та межа міцності. Біохімічні дослідження підтверджені світловою мікроскопією: хронічна алкогольна інтоксикація сприяє затримці репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи за умов неповного перелому на тлі алкоголізації тварин, що супроводжується зменшенням у ділянці ураження відносної кількості ретикулофіброзної кісткової тканини та клітинних елементів фібробластичного ряду, особливо зрілих фібробластів, а також затримкою дозрівання грануляційної тканини.

У розділі 4 «Вплив модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 на метаболічні, біомеханічні та патоморфологічні характеристики кісток нижньої щелепи щурів у посттравматичному періоді після їх дозованого ушкодження за умов хронічної алкогольної інтоксикації» уперше отримані фактичні результати про вплив модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) у вірогідному підвищенні активності у сироватці крові кислоти фосфатази за умов неповного перелому на тлі хронічної алкогольної інтоксикації тварин, зменшенні у нижньої щелепи активності NO-синтази (за рахунок її індукбельної ізоформи) та концентрації пероксинітритів, підвищення активності орнітиндекарбоксилази, пригнічення деполімеризації колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів. Введення кверцетину тваринам з неповним переломом на тлі алкоголізації вірогідно зменшує активність NO-синтази (за рахунок її індукбельної ізоформи) та концентрацію пероксинітритів, підвищує активність орнітиндекарбоксилази, та запобігає підвищеному катаболізму колагенових і неколагенових білків кісткової тканини щелеп, що збільшує її пружність і міцність. Введення водного розчину кверцетину за умов неповного перелому нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації покращує процес репаративної регенерації, про що свідчить збільшення відносної кількості ретикулофіброзної кісткової тканини, переважання у грануляційній тканині клітин фібробластичного ряду, прискорення формування кровоносного мікроциркуляторного русла регенерата.





У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» Нестуля К.І. пояснює отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про її високий фаховий рівень та набуті компетенції науково-дослідної роботи. Розділ завершується розробленою автором, інформативною схемою, яка ілюструє патогенез участі модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 в механізмах остеопротекції за умов неповного перелому нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації, логічно підводить до висновків дисертації. У висновках, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані авторкою закономірності, які одночасно підтверджені окремими цифровими даними. Завершують рукопис практичні рекомендації та додатки до дисертаційного дослідження, які містять такі компоненти, як перелік опублікованих дисертанткою наукових праць, наводиться список наукових форумів, акти впровадження.

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

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

Запитання для дискусії.

1. Який серед запропонованих Вами модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 володіє більш вираженим остеопротективним ефектом за умов травми та алкоголю?
2. Які механізми, окрім Вами доведених, залучені у остеопротекцію модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 за умов неповного перелому нижньої щелепи на тлі алкоголізації?

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

У дисертаційній роботі Нестулі Катерини Ігорівни не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання здобувачкою представленого наукового



дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел. При комп'ютерній експертизі програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism» електронного примірника дисертації Нестулі К.І. та наявних за її темою публікацій академічного плагіату не виявлено. Текст дисертації є оригінальним, наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальноживаними фразами.

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

Дисертація Нестулі Катерини Ігорівни на тему: «Участь транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах регенерації кісток нижньої щелепи після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій викладені нові науково-обґрунтовані результати, положення та висновки, що в сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу - встановлення ролі модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 за умов неповного перелому нижньої щелепи на тлі алкоголізації в механізмах ремоделювання та репаративної остеорегенерації.

Результати дисертації, основні положення, висновки та практичні рекомендації мають важливе теоретичне та практичне значення для сучасної біології та медицини, насамперед для фахівців з патологічної фізіології, біохімії, фармакології, стоматології, травматології та ортопедії.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами,



1156537978462198

внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» а Нестуля Катерина Ігорівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Рецензент:**

завідувач кафедри біологічної  
та біоорганічної хімії  
Полтавського державного  
медичного університету  
доктор біологічних наук, професор

Каріне НЕПОРАДА

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;



1156537978462198



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: Непорада Каріне Степанівна 2536405127;  
Належність до Юридічної особи: ;  
Код юридичної особи в ЄДР: 2536405127;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF970400000936D180037CF1C03;  
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): 10:13 19.11.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 10:13 19.11.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)