

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи  
Полтавського державного медичного  
університету



професор

Ігор КАЙДАШЕВ

8 жовтня 2024 р.

### **ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

за результатами фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи здобувачки ступеня Ph.D. поза аспірантурою кафедри патофізіології, асистентки кафедри онкології та радіології з радіаційною медициною Нестулі Катерини Ігорівни за темою «Участь транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах регенерації кісток нижньої щелепи після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації», поданої на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина (протокол № 18 від 7 жовтня 2024 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Баштан В.П.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

**На засіданні були присутні:** співробітники кафедри патофізіології: зав. каф., д.мед.н., професор Костенко В.О., доктор філософії Акімов О.Є., к.мед.н., доцент Денисенко С.В., к.мед.н., доцент Міщенко А.В., к.мед.н., доцент Соловійова Н.В., співробітники кафедри біологічної та біоорганічної хімії: зав. каф., д.мед.н., професор Непорада К.С., д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г., к.мед.н., доцент Микитенко А.О.; співробітники кафедри фізіології: д.мед.н., професор Запорожець Т.М., к.б.н., доцент Соколенко В.М.; в.о. завідувача кафедри гістології, цитології, ембріології, к.мед.н., доцент Стецук Є.В.; завідувачка кафедри біології, д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; співробітники кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії: зав. каф., к.мед.н., доцент Локес К.П., д.мед.н., професор Аветіков Д.С.; співробітники кафедри онкології та радіології з радіаційною медициною: зав. каф., д.мед.н., професор Баштан В.П., д.мед.н., професор Почерняєва В.Ф., директорка НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики к.мед.н., ст.н.сп. Шликова О.А.

#### **Порядок денний:**

Попередня експертиза дисертаційної роботи здобувачки кафедри патофізіології, асистентки кафедри онкології та радіології з радіаційною

медициною Нестулі Катерини Ігорівни за темою «Участь транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах регенерації кісток нижньої щелепи після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

**Тема дисертації** затверджена на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету Полтавського державного медичного університету (протокол № 4 від 7.12.2022 р.).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор Костенко Віталій Олександрович, завідувач кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету.

**Рецензенти:** Непорада Каріне Степанівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких не менше 1-ї публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула ступінь доктора філософії (кандидата наук) більш ніж за три роки до дати створення разової спеціалізованої вченої ради.

Микитенко Андрій Олегович, кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких не менше 1-ї публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув ступінь доктора філософії (кандидата наук) більш ніж за три роки до дати створення разової спеціалізованої вченої ради.

**Слухали:** доповідь здобувачки ступеня Ph.D. поза аспірантурою кафедри патофізіології, асистентки кафедри онкології та радіології з радіаційною медициною Нестулі Катерини Ігорівни.

Вельмишановний голову!

Вельмишановні учасники фахового семінару!

Постраждали з травмами щелепно-лицевої ділянки складають до 25% всіх пацієнтів клінік щелепно-лицевого профілю, відзначається зростання числа важких пошкоджень кісток лицевого скелета, які в 10-12% випадків поєднуються з ушкодженнями інших органів і систем, досить високим залишається рівень розвитку ускладнень – до 15-25%.

Доведено, що тривале надмірне вживання алкоголю порушує гомеостаз кісткової тканини та значно уповільнює процес зрощення переломів.

Експериментальні дослідження на щурах, яким вводили етанол (EtOH), показують, що ця речовина негативно впливає на ранні стадії репаративного остеогенезу переломів.

Існує припущення, що EtOH посилює оксидативно-нітрозативний стрес, який призводить до неповноцінного репаративного остеогенезу, опосередкованого активацією певних транскрипційних факторів.

Введення EtOH значно зменшує ендохондральну осифікацію у мишей, що супроводжується підвищенням експресії транскрипційного фактора FoxO у мозолі перелому, який є індуктором NF-κB.

Активація NF-κB під впливом EtOH сприяє експресії численних генів, продукти яких мають прозапальну, прооксидантну та гістолітичну дію, змінюють функціональний стан системи оксиду азоту (NO).

На сьогодні відомо, що біофлавоноїди можуть одночасно пригнічувати NF-κB та активувати його функціонального антагоніста, фактор Nrf2, який забезпечує резистентність сполучної тканини до впливу патогенних чинників і відіграє важливу роль у підтримці остеорепації.

Проте вплив модуляторів NF-κB і Nrf2 на маркери ремоделювання та регенерації кісткової тканини, показники системи NO, деполімеризацію біополімерів сполучної тканини та біомеханічні характеристики кісток за умов їх перелому та алкогольної інтоксикації залишається недослідженим.

Метою цієї роботи було з'ясування ролі транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах порушень репаративного остеогенезу кісток нижньої щелепи після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації.

Дослідження було проведено на 70 самцях щурів лінії Вістар з масою тіла (225±20) г. Розподіл тварин за групами експерименту наведено на слайді.

«Хибне» травмування та дозоване ушкодження нижньої щелепи, як модель неповного перелому нижньої щелепи, проводили під внутрішньоочеревинним наркозом тіопенталом натрію (50 мг/кг) з подальшим відшарування слизово-окісного клаптя з боку щоки дистальніше лівого різця (у першому випадку – без ушкодження кістки).

Для відтворення дозованого ушкодження нижньої щелепи (неповного перелому нижньої щелепи) скелетовану ділянку кістки просвердлювали на глибину 1 мм твердосплавним свердлом діаметром 1,5 мм зі швидкістю до 1000 об./хв.

Щурів декапітували через 14 днів після «хибного» травмування або дозованого ушкодження нижньої щелепи під внутрішньоочеревинним тіопенталовим наркозом.

Для біохімічних досліджень гнучкою хірургічною пилкою Джиллі вирізали стандартні зразки нижньощелепної кістки у зоні ушкодження розміром 5 × 5 мм, які далі гомогенізували.

Щурам 5-ї та 6-ї груп протягом 14 днів після дозованого ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації

внутрішньоочеревинно вводили специфічні модулятори транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2: піролідиндитіокарбамат амонію та диметилфумарат.

Тваринам 7-ї групи внутрішньоочеревинно вводили біофлавоноїд-модулятор транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 кверцетин (препарат «Корвітин»).

Біохімічні методи дослідження наведено на слайді.

Дослідження біомеханічних властивостей нижньощелепної кістки проводили за допомогою деформаційної установки МРК-1.

Для гістологічного дослідження з парафінових блоків виготовляли зрізи 4-6 мкм завтовшки, які забарвлювали гематоксином та еозином.

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics.

На 14-му добу після «хибного травмування» на тлі хронічної алкогольної інтоксикації, дозованого ушкодження нижньої щелепи, у тому числі на тлі хронічної алкогольної інтоксикації, вірогідних змін маркера формування кісток (активності лужної фосфатази у сироватці крові) та концентрації загального кальцію у плазмі крові не виявлялося.

Дозоване ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації супроводжується на 14-му добу посттравматичного періоду вірогідним збільшенням активності ферментів-маркерів резорбції кісток у сироватці крові – кислої фосфатази та її кісткової (тарtratрезистентної) ізоформи.

Відтворення хронічної алкогольної інтоксикації вірогідно збільшує в гомогенаті нижньої щелепи щурів загальну та індуцибельну NO-синтазну активність, що супроводжується зростанням концентрації ключового маркеру нітрозативного стресу – пероксинітриту.

На 14-ту добу після відтворення дозованого ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації NO-синтазна активність та вміст пероксинітритів у гомогенаті кістки перевищує результати груп з окремою дією травматичного та токсичного чинників.

На 14-ту добу після відтворення дозованого ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації значно знижується активність ключового ферменту біосинтезу поліамінів – орнітиндекарбоксилази.

Окреме відтворення хронічної алкогольної інтоксикації та дозоване ушкодження нижньої щелепи суттєво не впливає на концентрацію мономерів біополімерів органічного матриксу нижньої щелепи щурів (колагену, глікопротеїнів і протеогліканів).

На 14-ту добу після дозованого ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації вірогідно зростає вміст мономерів біополімерів органічного матриксу нижньої щелепи щурів – вільного оксипроліну, гексуранових і N-ацетилнейрамінової кислот.

Відтворення хронічної алкогольної інтоксикації з подальшим «хибним» травмуванням тварин істотно порушує біомеханічні властивості нижньощелепної кістки, зокрема, суттєво зменшує модуль пружності Юнга.

На 14 добу після відтворення дозованого ушкодження нижньої щелепи, у тому числі на тлі хронічної алкогольної інтоксикації, модуль пружності Юнга та межа міцності залишаються значно зниженими.

Хронічна алкогольна інтоксикація сприяє затримці репаративної регенерації кісткової тканини після дозованого ушкодження нижньої щелепи, 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.

Призначення специфічних і природних модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію, диметилфумарату та кверцетину) вірогідно зменшує активність у сироватці крові ферментів-маркерів резорбції кісток кислої фосфатази та її кісткової (тарtratрезистентної) ізоформи на 14 добу посттравматичного періоду після дозованого ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації.

Застосування після дозованого ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації піролідиндитіокарбамату амонію, диметилфумарату та кверцетину істотно знижує у гомогенаті нижньощелепної кістки активність індукцибельної ізоформи NO-синтази та концентрацію пероксинітритів, підвищує активність орнітиндекарбоксілази.

Призначення після дозованого ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації піролідиндитіокарбамату амонію, диметилфумарату та кверцетину істотно зменшує у гомогенаті нижньої щелепи щурів вміст вільного оксипроліну, гексуранових і N-ацетилнейрамінової кислот, що вказує на обмеження деполімеризації біополімерів кісткової тканини (колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів).

Застосування кверцетину за умов дозованого ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації суттєво збільшує на 14 добу посттравматичного періоду пружність і міцність нижньощелепної кістки у ділянці перелому.

Введення кверцетину за умов дозованого ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації достатньою мірою сприяє на 14 добу посттравматичного періоду покращенню процесу репаративної регенерації, що супроводжується збільшенням відносної кількості ретикулофіброзної кісткової тканини, переважанням у грануляційній тканині клітин фібробластичного ряду, прискоренням формування кровоносного мікроциркуляторного русла регенерата.

Таким чином, підбиваючи підсумки дослідження ролі факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 у механізмах порушень репаративного остеогенезу кісток нижньої щелепи після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації можна констатувати, що використання специфічних і природних модуляторів цих транскрипційних факторів за цих умов експерименту призводить до зменшення негативних змін у кістковій

тканині, зокрема, знижує нітрозативний стрес і деполімеризацію біополімерів органічного матриксу кісток, покращує їх біомеханічні властивості.

Введення біофлавоноїду кверцетину сприяє ефективній регенерації у зоні перелому, суттєво покращує пружність і міцність нижньої щелепи. Це відкриває перспективи для розробки нових підходів до лікування травм нижньої щелепи на фоні алкогольної інтоксикації.

На висновках дозвольте не зупинятися, оскільки вони роздані всім присутнім. Дякую за увагу!

Рецензенти дали позитивні рецензії.

Було задано 21 запитання, на які здобувачкою дані вичерпні відповіді.

**В дискусії взяли участь:** д.мед.н., професор Аветіков Д.С.; д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г.; к.мед.н., доцент Стецук Є.В.; д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; к.б.н., доцент Соколенко В.М.

## ВИСНОВОК

**1. Актуальність теми.** Значною проблемою в щелепно-лицевій хірургії є порушення консолідації відламків, що виникають при переломах нижньої щелепи, яке спостерігається у 8,7% випадків. Останні дослідження вказують, що найважливішу роль у розвитку цього ускладнення, окрім місцевих порушень періапикальних тканин і психосоціального стану пацієнтів, відіграє алкоголізм. Лише 16,2% осіб із ознаками уповільненої консолідації не мали шкідливих звичок. Зловживання алкоголем характерне для 48,6% пацієнтів із ускладненнями переломів нижньої щелепи, тоді як наркотики вживають 2,7% таких хворих.

Алкоголізм є ключовим чинником у розвитку ускладнень при переломах кісток. Доведено, що тривале надмірне вживання алкоголю порушує гомеостаз кісткової тканини та значно уповільнює процес загоєння переломів. Експериментальні дослідження на щурах, яким вводили етанол (EtOH), показують, що ця речовина негативно впливає на ранні етапи репаративного остеогенезу. Проте, механізм, за яким алкоголь впливає на відновлення кісткової тканини після травм, залишається недостатньо дослідженим.

Існує припущення, що EtOH підсилює оксидативно-нітрозативний стрес, який порушує репаративний остеогенез через активацію певних транскрипційних факторів. Наприклад, введення EtOH значно зменшує ендохондральну осифікацію у мишей, що супроводжується підвищенням експресії транскрипційного фактора FoxO у мозолі перелому, який виступає індуктором NF-κB. Активація NF-κB під впливом EtOH сприяє експресії численних генів, продукти яких мають прозапальну, прооксидантну та гістолітичну дію, що змінює функціональний стан системи оксиду азоту (NO). Це часто призводить до розвитку оксидативно-нітрозативного стресу та дезорганізації сполучної тканини, що негативно впливає на біомеханічні властивості кісток.

Нещодавно було виявлено, що транскрипційний фактор Nrf2, який виконує цитопротекторні та антиоксидантні функції, значно зменшує негативний вплив оксидативно-нітрозативного стресу на кісткову тканину. Проте точні клітинні та молекулярні механізми цього процесу ще недостатньо досліджені.

Відомо, що біофлавоноїди можуть одночасно пригнічувати NF-κB і активувати його антагоніст, фактор Nrf2, який забезпечує резистентність сполучної тканини до дії патогенних факторів та відіграє важливу роль у підтримці остеорепарації. Зокрема, через індукцію Nrf2 опосередковуються антиоксидантні та цитопротективні властивості кверцетину. Дослідження показали, що кверцетин позитивно впливає на біомеханічні властивості кісткової тканини у випадку моделювання дефекту великогомілкової кістки у щурів. Його застосування в умовах токсичного впливу збільшує масу та щільність стегових кісток і хребців щурів, а також покращує їхні остеометричні показники.

Однак вплив кверцетину на маркери ремоделювання та регенерації кісткової тканини, показники системи NO, деполімеризацію біополімерів сполучної тканини та біомеханічні характеристики кісток в умовах перелому та алкогольної інтоксикації залишається маловивченим.

Таким чином, тісний зв'язок між розвитком ускладнень переломів нижньої щелепи та надмірним вживанням алкоголю, а також відсутність достатніх даних щодо ролі транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 у процесах регенерації нижньої щелепи в умовах хронічної алкогольної інтоксикації обґрунтовує актуальність цього експериментального дослідження. Перспективним напрямком є розробка нових технологій медикаментозної профілактики посттравматичних ускладнень за допомогою модуляторів активації NF-κB та Nrf2, зокрема природних біофлавоноїдів, таких як кверцетин.

**2. Тема дисертації** на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету Полтавського державного медичного університету (протокол № 4 від 7.12.2022 р.) та засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Полтавського державного медичного університету (протокол № 8 від 7.12.2022 р.).

**3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи.** Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувачка є співвиконавицею теми.

**4. Особистий внесок здобувача у дисертації.** Здобувачкою спільно з науковим керівником була розроблена програма дослідження, визначені його мета та завдання, а також обрані методичні підходи до проведення роботи. Дисертантка оволоділа всіма необхідними методами дослідження, особисто здійснила опрацювання літературних джерел з досліджуваної теми та

виконала експериментальну роботу. Вона самостійно провела математико-статистичний аналіз отриманих результатів. Крім того, здобувачка особисто або у співавторстві підготувала наукові публікації, у яких висвітлені основні положення дисертації, а також самостійно сформулювала ключові положення та висновки роботи. Дослідження тензометричних характеристик кісток нижньої щелепи було виконано в лабораторії кафедри фізики ПДМУ за консультативної підтримки кандидата педагогічних наук, доцента В.І. Макаренка. Морфологічні дослідження проводилися за консультативної допомоги доктора медичних наук, професора І.І. Старченка.

**5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.** Дисертаційна робота виконана з використанням експериментальних, біохімічних, тензометричних, морфологічних і математико-статистичних методів. В експерименті була використана достатня для отримання вірогідних результатів кількість лабораторних тварин – 70 білих щурів-самців лінії Вістар. Представлені авторкою положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи дослідження та експериментальні моделі є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

**6. Характеристика первинної документації.** Комісія, затверджена наказом №83-н від 4 жовтня 2024 р., у складі: голова комісії Лілія Нетюхайло, доктор медичних наук, професорка закладу вищої освіти кафедри біологічної та біоорганічної хімії; члени комісії: Євген Стецук, кандидат медичних наук, доцент, в.о. завідувача кафедри гістології, цитології та ембріології; Наталія Соловійова, кандидат медичних наук, доцентка закладу вищої освіти кафедри патофізіології; Валентина Скрипник, головний метролог університету, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Катерини Нестулі і встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені належним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не виявлено. Цифрові дані в перевірених комісією документах повністю ґрунтуються на фактичних матеріалах проведених здобувачкою досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

**7. Висновок комісії з питань біоетики.** При роботі з тваринами здобувачка дотримувалася вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006 р.), Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України. Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 230 від 26.09.2024 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.



**8. Наукова новизна роботи.** Здобувачкою виявлено, що дозоване ушкодження нижньої щелепи (модель неповного перелому) на фоні хронічної алкогольної інтоксикації призводить до значного збільшення активності ферментів, пов'язаних з резорбцією кісткової тканини, зокрема кислоти фосфатази та її тартратрезистентної ізоформи. Окремий вплив травми чи алкоголю на ці процеси не має суттєвого ефекту.

Вперше встановлено, що на 14-й день після травми на тлі алкогольної інтоксикації збільшується NO-синтазна активність та вміст пероксинітритів у кістковій тканині, що негативно впливає на репаративні процеси. Це супроводжується зниженням активності орнітиндекарбоксілази та підвищеною деполімеризацією кісткових біополімерів (колагену, глікопротеїнів, протеогліканів), що призводить до порушення біомеханічних характеристик кістки.

Вперше показано, що застосування модуляторів транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2, таких як піролідиндитіокарбамат амонію, диметилфумарат та кверцетин, зменшує негативні наслідки алкогольної інтоксикації на кісткову тканину. Це призводить до зниження активності NO-синтази, деполімеризації колагену та інших біополімерів, а також сприяє зменшенню резорбції кісткової тканини.

Авторкою вперше доведено, що введення кверцетину суттєво покращує біомеханічні властивості кістки у зоні перелому на 14-й день посттравматичного періоду. Препарат сприяє збільшенню міцності та пружності кісткової тканини, що позитивно впливає на репаративну регенерацію.

**9. Теоретичне значення.** Дисертація демонструє значний науковий внесок у розуміння впливу хронічної алкогольної інтоксикації на регенеративні процеси у кістковій тканині. Результати, які стосуються активації оксидативно-нітрозативного стресу та порушень біомеханічних властивостей кістки, є новаторськими та надзвичайно важливими для клінічної практики. Особливо цінними є експериментальні дані щодо застосування кверцетину та інших модуляторів транскрипційних факторів, які відкривають нові перспективи для профілактики та лікування посттравматичних ускладнень.

**10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації.** 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. Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40.

**11. Практичне значення роботи.** Одержані авторкою результати можуть бути корисними для вдосконалення діагностики ускладнень переломів нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації шляхом

контролю активності кислій фосфатази та її кісткової ізоформи у сироватці крові. Дані про дію модуляторів транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 можуть стати основою для розробки нових терапевтичних підходів, спрямованих на зменшення резорбції кісткової тканини та покращення її регенерації після травм, особливо у пацієнтів з алкогольною залежністю. Крім того, отримані результати свідчать про ефективність кверцетину для поліпшення біомеханічних властивостей кісток та прискорення відновлювальних процесів після переломів. Дослідження підкреслює, що хронічна алкогольна інтоксикація в поєднанні з травмами значно ускладнює регенерацію кісткової тканини, що підвищує необхідність контролю за споживанням алкоголю під час лікування переломів. Виявлення негативного впливу нітрозативного стресу на відновлення кісткової тканини відкриває можливості для створення комбінованих методів терапії, які використовують модулятори NF-κB і Nrf2 разом із традиційними методами лікування.

Також здобувачкою отримано реєстраційну картку на технологію експериментального моделювання перелому нижньої щелепи (державний реєстраційний № 0624U000056).

Вивчення впливу модуляторів NF-κB і Nrf2 відкриває нові можливості для терапії, яка може зменшити резорбцію кісткової тканини та прискорити її регенерацію. Використання кверцетину як потенційного препарату з доведеною ефективністю для покращення біомеханічних властивостей кісток є важливим кроком у розвитку нових методів лікування. З точки зору профілактики, дослідження також підкреслює необхідність контролю за алкоголізмом для поліпшення результатів лікування переломів.

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес 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).

**12. Повнота опублікування результатів дисертації.** За темою дисертації опубліковано 9 друкованих праць, 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. Окрім того, здобувачкою опубліковано 3 тези доповідей у матеріалах конференцій, одержано 1 реєстраційну картку технології. Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п.п. 8 і 9 Постанови КМ № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022).

**13. Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на Пленумі Українського наукового товариства патологіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.), на XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.) та на VI науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 16 листопада 2023 р.).

**14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.**

*1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Нестуля КІ, Костенко ВО. Механізми нітрозативного стресу та деструкції органічного матриксу нижньої щелепи щурів у відновлювальному періоді після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(3):126-129. DOI: 10.31718/2077-1096.23.3.126 *(Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Костенко В.О. здійснював загальне керівництво дослідженням).*

2. Нестуля КІ, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 на метаболічні характеристики кісток нижньої щелепи щурів у відновлювальному періоді після їх неповного перелому на тлі хронічної алкогольної інтоксикації. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;23(1):114-118. DOI: 10.31718/2077-1096.24.1.114 *(Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Костенко В.О. здійснював загальне керівництво дослідженням).*

3. Нестуля КІ, Старченко ІІ, Костенко ВО. Вплив кверцетину на патоморфологічні характеристики кісток нижньої щелепи щурів після її перелому на тлі хронічної алкогольної інтоксикації. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(2):120-124. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.120 *(Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Старченко І.І. здійснював консультативну допомогу з використання та інтерпретації результатів морфологічних методів дослідження. Костенко В.О. виконував загальне керівництво дослідженням).*

4. Нестуля КІ, Ксьонз ІВ, Макаренко ВІ, Макаренко ОВ, Костенко ВО. Вплив кверцетину на органічний матрикс і біомеханічні властивості нижньої щелепи щурів після її неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації. Фізіол. журн. 2024;70(3):51-58. DOI: 10.15407/fz70.03.051 **(Scopus)** *(Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та*

аналіз, підготовлено рукопис статті. Ксьонз І.В. брав участь у відтворенні експериментальної моделі, Макаренко В.І. та Макаренко О.В. здійснювали консультативну допомогу з використання та інтерпретації результатів тензометричних методів дослідження. Костенко В.О. виконував загальне керівництво дослідженням).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Волкова ОА, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Низько- та високоступеневі фенотипи системної запальної відповіді: спільні механізми та відмінності. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ; 2022. С.42-43. *(Дисертантці належать результати щодо розвитку системної запальної відповіді, оксидативно-нітрозативного стресу та дезорганізації сполучної тканини в організмі щурів за умов травматичного процесу).*

6. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Модуляція редокс-чутливих транскрипційних факторів поліфенолами як засіб патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль; 2022. С.33. *(Здобувачці належать результати щодо ролі кверцетину як засобу патогенетичної терапії травматичного процесу).*

7. Нестуля КІ. Маркери деструкції органічного матриксу нижньої щелепи щурів після її неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: VI науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 16 листопада 2023 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2023. С. 337-338.

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Nestulia KI, Ksonz IV, Bilash SM, Koptev MM, Vasko LM. The possibilities of cone-beam computer tomography in the diagnostic of fractures of the mandible within the dental row. Wiad Lek. 2021;74(6):1372-1375. DOI: 10.36740/WLek202106116 **(Scopus)** *(Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).*

9. Нестуля КІ, Ксьонз ІВ, Акімов ОЄ, Міщенко АВ, Костенко ВО. Технологія експериментального моделювання перелому нижньої щелепи. Реєстраційна картка технології (РКТ): державний реєстраційний № 0624U000056. *(Здобувачці належать ідея та методика реалізації технології експериментального моделювання перелому нижньої щелепи).*

**15. Характеристика здобувачки, її творчий шлях у науці, ступінь її наукової зрілості тощо.** Нестуля Катерина Ігорівна, 1988 року народження, освіта вища, у 2011 році закінчила медичний факультет Української медичної стоматологічної академії МОЗ України за спеціальністю «Лікувальна справа». У 2011–2013 р.р. навчалася в інтернатурі зі спеціальності «Радіологія» на базі Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України. З 2013 до 2018 року працювала лікарем-рентгенологом рентгенологічного відділення 1-шої міської клінічної лікарні м. Полтави. З 2015 року працює асистентом кафедри онкології та радіології з радіаційною медициною Полтавського державного медичного університету. За час виконання дисертаційної роботи здобувачка набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті зі спеціальності 222 – Медицина, оволоділа технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментів на тваринах, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оригінальних наукових публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Постійно поглиблює свої знання з експериментальної та клінічної медицини. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників університету та здобувачів вищої освіти. Має сертифікат про володіння англійською мовою на рівні B2 “ARTIS”. Індивідуальний план наукової роботи та індивідуальний навчальний план виконано в повному обсязі відповідно до змісту та встановлених термінів.

**16. Оцінка дотримання здобувачкою принципів академічної доброчесності.** Здобувачка успішно виконала індивідуальний план наукової роботи, дотримуючись принципів академічної доброчесності на всіх етапах підготовки дисертації. Первинна експертиза дисертаційної роботи на наявність плагіату, проведена за допомогою відповідного програмного забезпечення згідно із Положенням «Про порядок перевірки у Полтавському державному медичному університеті текстових документів – дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань, засобів навчання, кваліфікаційних робіт, письмових робіт здобувачів освіти усіх рівнів на наявність плагіату», підтверджує оригінальність тексту, свідчить про відсутність академічного плагіату, фальсифікацій та інших порушень академічної доброчесності. Використання в дисертації та наукових публікаціях здобувачки, в яких висвітлені основні наукові результати, наукових текстів, ідей, розробок, наукових результатів і матеріалів інших авторів супроводжується обов'язковим посиланням на автора та/або на джерело опублікування. Всі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі Нестулі Катерини Ігорівни, є оригінальними та належать здобувачці.

**Рекомендації щодо офіційного захисту.** На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при

Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота здобувачки кафедри патофізіології, асистентки кафедри онкології та радіології з радіаційною медициною Нестулі Катерини Ігорівни за темою «Участь транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах регенерації кісток нижньої щелепи після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у з'ясуванні ролі факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 у механізмах порушень репаративного остеогенезу кісток нижньої щелепи після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації. Робота 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 № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022), та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 Медицина.

Висновок прийнято одногосно.

Голова фахового семінару,  
д.мед.наук, професор

Володимир БАШТАН

Секретар фахового семінару,  
к.б.н., доцент

Валентина СОКОЛЕНКО