



4811156838646343

## ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора  
Кузник Наталії Богданівни на дисертаційну роботу  
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»,  
подану до захисту до спеціалізованої вченої ради Полтавського державного  
медичного університету, утвореної згідно з наказом ректора Полтавського  
державного медичного університету №357 від 10.10.2024 з правом прийняття  
для розгляду та проведення разового захисту дисертації  
на здобуття ступеня доктора філософії  
в галузі знань 22-Охорона здоров'я зі спеціальності 222-Медицина**

**1. Ступінь актуальності обраної теми.** Проблема травм щелепно-лицевої ділянки залишається актуальною та вагомою в хірургічній стоматології, особливо враховуючи реалії сьогодення.

В останні роки спостерігається невпинне зростання кількості постраждалих з переломами кісток лицевого скелета.

Висока частота ускладнень при таких переломах призводить до подовження термінів тимчасової непрацездатності, формування дефектів і деформацій у щелепно-лицевій ділянці, погіршення якості життя пацієнтів та значних економічних затрат.

Слід зауважити, що шкідливі звички (куріння та зловживання алкоголю) пригнічують консолідацію переломів кісток лицевого скелета, також призводять до виникнення гнійно-запальних ускладнень.

Зловживання алкоголем є фактором ризику, який викликає особливий інтерес, оскільки клінічні дослідження виявили, що майже половина пацієнтів з травмами ЩЛД має підвищений рівень алкоголю в крові на момент її отримання. Крім того, попередні дослідження на моделях гризунів виявили, що надмірне вживання алкоголю призводить до сповільненого загоєння переломів і зниження біомеханічної міцності кісткової мозолі.

Отже, вивчення участі транскрипційного фактора (Nrf2) та ядерного фактора капа В (NF-κB) у механізмах регенерації нижньої щелепи за умов хронічної алкогольної інтоксикації та розробка нових технологій медикаментозного запобігання посттравматичних ускладнень за допомогою модуляторів активації NF-κB та (Nrf2, у тому числі природних, зокрема, біофлавоноїду кверцетину є своєчасним, цікавим, інформативним дослідженням, що має вагоме теоретичне та практичне значення.

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

Дисертаційна робота є самостійним фрагментом планової науково-дослідної 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 зазначеною НДР.



### **3. Наукова новизна отриманих результатів.**

Робота Катерини Ігорівни відзначається високою науковою новизною. Вперше проведено дослідження ролі транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 в умовах експериментального моделювання неповного перелому нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації. Показано, що поєднаний вплив травми та алкоголю суттєво посилює резорбцію кісткової тканини, підвищуючи активність кислотої фосфатази та її кісткової ізоформи у сироватці крові щурів, а також змінюючи біохімічні показники, що відповідають за ремоделювання та регенерацію кісткової тканини. Крім того, вперше виявлено, що алкогольна інтоксикація значно підвищує рівень нітрозативного стресу у кістковій тканині, збільшуючи активність індукцибельної ізоформи NO-синтази та концентрацію пероксинітриту.

Вперше продемонстровано, що введення модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2, зокрема піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, суттєво знижує прояви нітрозативного стресу та деполімеризацію біополімерів кісткової тканини. Дослідження також показало, що застосування біофлавоноїда кверцетину сприяє збереженню біомеханічних характеристик кісткової тканини після травми на тлі алкогольної інтоксикації, підвищуючи пружність та міцність кістки. Отримані результати розширюють знання про механізми порушення репаративного остеогенезу та можуть лягти в основу нових підходів до лікування та профілактики подібних патологічних станів.

### **4. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, зумовлені адекватно обраними науково-методичними підходами до вирішення поставленої мети та завдань, достатнім обсягом дослідженого матеріалу (70 самців щурів лінії Вістар з масою тіла  $225 \pm 20$  г) з використанням комплексу правильно підібраних сучасних високоінформативних взаємодоповнювальних методів дослідження, високим рівнем науково-інформаційного супроводу та відповідною статистичною обробкою отриманих кількісних величин.

Відповідно до протоколу № 230 від 26.09.2024 засідання Комісії з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету проведені наукові дослідження відповідають етичним стандартам, порушень морально-етичних норм не виявлено. Під час роботи з тваринами дотримувалися положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» і рекомендацій Європейського наукового фонду щодо використання тварин у дослідженнях.

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, висока інформативність застосованих методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки та рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.



## **5. Теоретичне та практичне значення роботи.**

На основі проведених наукових досліджень отримані дисертантом дані про вплив модуляторів транскрипційних NF-κB та Nrf2 можуть бути основою для розробки нових терапевтичних підходів, що спрямовані на зниження резорбції кісткової тканини та покращення її відновлення після травм, особливо у пацієнтів з хронічною алкогольною інтоксикацією.

Результати дослідження свідчать про ефективність застосування кверцетину як засобу, що покращує біомеханічні характеристики кісток та прискорює процес репаративної регенерації після переломів.

Виявлення негативного впливу нїтрозативного стресу на регенерацію кісткової тканини відкриває можливість для розробки комплексних методів лікування переломів, які поєднують застосування модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 з традиційними методами лікування переломів.

## **6. Впровадження отриманих результатів.**

Основні наукові та практичні положення дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України, кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, кафедри патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, кафедри медичної біології та хімії, біохімії, мікробіології, фізіології, патофізіології та фармакології Чорноморського національного університету ім. Петра Могили МОН України (м. Миколаїв).

Отримані результати можуть бути використані:

- у практичній охороні здоров'я для покращення діагностики ускладнень при переломах нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації шляхом моніторингу активності кислій фосфатази та її кісткової ізоформи в сироватці крові;

- при виданні монографій, підручників, навчальних посібників, методичних рекомендацій.

## **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

Основні результати, наукові положення дисертаційної роботи цілком висвітлені авторкою. За матеріалами дисертації опубліковано 9 друкованих праць, з яких – 5 статей, з них 3 статті у фахових журналах України категорії Б, 2 статті у фахових виданнях, що індексуються в наукометричній базі Scopus, 3 тези доповідей у матеріалах пленуму та конференцій. Одержано 1 реєстраційну картку технології.

У друкованих працях участь Нестулі Катерини Ігорівни є визначальною.

## **8. Оцінка структури дисертації.**

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 160 сторінках, з яких 109 - основна частина. Робота містить анотацію, перелік умовних позначень, зміст, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 2 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (219 джерел, з них 62 –



кирилицею та 157 – латиною) та додатки. Дисертацію ілюстровано 35 рисунками та 4 таблицями.

«**Анотація**» (стор. 2-14) написана державною та англійською мовами; містить узагальнений короткий виклад основного змісту дисертаційного дослідження, стисло представлено основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення. Наприкінці анотації наведено ключові слова, список публікацій здобувача за темою дисертації, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та які додатково відображають наукові результати дисертації.

«**Вступ**» (стор. 71-25) містить усі необхідні структурні елементи: висвітлено зв'язок теми дисертації із сучасними дослідженнями в галузі знань охорони здоров'я шляхом критичного аналізу з визначенням суті наукового завдання, зв'язок роботи з науковою темою, сформульовано його мету, для досягнення якої визначено конкретні завдання, предмет та об'єкт дослідження. Подані використані наукові методи дослідження, підкреслено нові положення, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробацію матеріалів дисертації, структуру та її обсяг.

У першому розділі «**Огляд літератури**» (стор. 26-48) у двох підрозділах автор приводить ретроспективні та сучасні дані вітчизняних та іноземних вчених про вплив алкоголю на механізми ремоделювання та посттравматичної регенерації кісток і роль транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах репаративного остеогенезу.

Підсумовуючи розділ автор формулює ті невивчені питання, які стали основою дисертаційної роботи.

Підрозділи написано чітко, логічно, літературною мовою, а відбір наукових джерел та їх аналіз свідчить про ґрунтовність та великий обсяг аналізу матеріалу.

У другому розділі «**Матеріали та методи дослідження**» (стор. 49-59) автор детально перераховує використані наукові методи дослідження та змістовно відзначає, що саме досліджувалось кожним методом. Також обґрунтовано вибір методів, що забезпечують достовірність отриманих результатів та висновків.

Розділ містить 3 таблиці та 3 формули, за якими проводили обчислення отриманих результатів.

У третьому розділі «**Метаболічні, біомеханічні та патоморфологічні характеристики кісток нижньої щелепи щурів у посттравматичному періоді після їх дозованого ушкодження за умов хронічної алкогольної інтоксикації**» (стор. 60-86) у п'яти підрозділах експериментальних досліджень автор висвітлює:

- зміни біохімічних маркерів ремоделювання та репаративної регенерації кісткової тканини;
- показники нітродоксидергічної системи у гомогенаті кісток нижньої щелепи щурів;



- показники деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу кісток нижньої щелепи щурів;
- тензометричні характеристики кісток нижньої щелепи щурів;
- та патоморфологічну характеристику кісток нижньої щелепи останніх.

Підрозділи завершено проміжними висновками. Для покращання сприйняття цифрового матеріалу розділ доповнено 19 рисунками відмінної якості.

Результати досліджень даного розділу знайшли своє відображення у 5 наукових публікаціях.

Вивчення впливу модуляторів транскрипційних NF-κB та Nrf2:

- на біохімічні маркери ремоделювання та репаративної регенерації кісткової тканини;
  - на показники нітродоксидергічної системи у гомогенаті кісток нижньої щелепи щурів;
  - на показники деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу кісток нижньої щелепи щурів за умов експерименту;
  - вплив біофлавоноїда кверцетину на тензометричні характеристики кісток нижньої щелепи щурів за умов експерименту;
  - та вплив біофлавоноїда кверцетину на патоморфологічну характеристику кісток нижньої щелепи щурів за умов експерименту
- викладені автором у п'яти підрозділах **четвертого розділу** дисертаційної роботи на 19 сторінках тексту (стор. 87-105).

Підрозділи завершено проміжними висновки.

Фактичний матеріал ілюстровано 12 рисунками, 1 таблицею. Розділ завершують посилання на 4 публікації автора, які містяться у списку використаних джерел.

У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів досліджень»** (стор. 106-121) викладено основні положення дисертації із ґрунтовним порівнянням власного фактичного матеріалу з результатами відомих досліджень. Автор визначає наукову новизну та практичну цінність проведеного дослідження.

**«Висновки»** (стор. 122-125). На підставі проведеного дослідження сформовано вісім обґрунтованих висновків, які відповідають завданням дослідження, відрізняються новизною, витікають із результатів проведеного дослідження.

**Практичні рекомендації** (стор. 125), що сформульовані у 5 пунктах, підкреслюють фундаментальне практичне значення проведеного дослідження.

**Список використаних джерел** (стор. 126-152) сформовано в алфавітному порядку. Оформлено з використанням *Springer Vancouver Style*, віднесеного до рекомендованого переліку стилів оформлення списку наукових публікацій.

**Додатки** (стор. 153-160). Для повноти сприйняття дисертації автор включила необхідний допоміжний матеріал:



- список публікацій здобувача за темою дисертації;
- відомості про апробацію результатів дисертації;
- акти впровадження.

### **9. Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.**

У дисертаційній роботі Нестулі К.І. не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та відображені у Списку використаних джерел.

Усі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі, належать автору.

**10. Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.** Загалом, серйозних і принципових недоліків щодо дисертаційної роботи не виявлено. Разом з позитивною оцінкою роботи, дозвольте зупинитися конкретно на зауваженнях та побажаннях:

1. У дисертації варто було б більш детально описати метод моделювання алкогольної інтоксикації, а також конкретні механізми, через які етанол впливає на процеси відновлення кісткової тканини.

2. Було б доцільним додати більше даних про вплив модуляторів NF-κB та Nrf2 на баланс прозапальних і протизапальних цитокінів для повнішої картини регуляції запальних процесів у кістковій тканині.

3. Відсутність контролю на розчинники для кверцетину та диметилфумарату слід вказати як можливе обмеження дослідження.

4. Зустрічаються поодинокі граматичні та стилістичні помилки.

Наведені зауваження не мають принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації, мають рекомендаційний характер та не знижують наукової цінності роботи.

Основні наукові положення і висновки дисертаційної роботи Нестулі К.І. не підлягають сумніву.

В процесі рецензування виникли окремі запитання, на які б хотілося почути відповідь дисертантки в порядку наукової дискусії:

1. Чи можна вважати дозоване ушкодження нижньої щелепи адекватною моделлю її неповного перелому?

2. Чому, на Вашу думку, 14-денну алкогольну інтоксикацію вважають хронічною, і якій тривалості алкогольної інтоксикації у людини вона відповідає?

3. Які механізми пояснюють затримку репаративної регенерації кісткової тканини під впливом хронічної алкогольної інтоксикації, зокрема зменшення кількості ретикулофіброзної тканини та фіброblastів у зоні ушкодження?

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

Дисертаційна робота 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» (виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Костенка Віталія Олександровича) за методичним рівнем виконання досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, повнотою публікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних



4811156838646343

(відсутністю порушення академічної доброчесності) відповідає вимогам Постанови кабінету Міністрів України від 22.01.2022 р. № 44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, що затверджені наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 22-Охорона здоров'я зі спеціальності 222-Медицина.

**Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри хірургічної стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії  
Буковинського державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор

**Наталія КУЗНЯК**

На електронний документ накладено: 2 (Два) 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;



4811156838646343



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: КУЗНЯК НАТАЛІЯ БОГДАНІВНА 2460602742;  
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;  
Код юридичної особи в ЄДР: 2460602742;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000000C6C72701B6627905;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";  
Тип носія особистого ключа: Незахищений;  
Тип підпису: Удосконалений;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 13:14 13.11.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 13:14 13.11.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)

Підпис № 2 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: Кузняк Наталія Богданівна 2460602742;  
Належність до Юридічної особи: ;  
Код юридичної особи в ЄДР: 2460602742;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF970400000062C04E00C121A402;  
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): 13:15 13.11.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 13:15 13.11.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)