



ВІДГУК

офіційного опонента Марушак Марії Іванівни, професорки кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на дисертаційну роботу аспірантки очної (вечірньої) форми навчання кафедри патофізіології 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 в разову спеціалізовану вчену раду, створену згідно з наказом ректора Полтавського державного медичного університету №357 від 10.10.2024 року на підставі рішення Вченої ради Полтавського державного медичного університету від 09 жовтня 2024 року (протокол № 2) з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження. На сучасному етапі розвитку медичної науки питання регенерації кісткових тканин, особливо за умов дії негативних чинників, таких як алкоголь, є надзвичайно актуальним. Згідно з сучасними даними, наразі близько 2,3 млрд людей регулярно вживають алкоголь, при цьому прогнозується, що глобальне вживання алкоголю досягне 7–6 літрів на одну особу до 2030 року. Смертність від зловживання алкоголем вища, ніж від таких захворювань, як туберкульоз, ВІЛ/СНІД і цукровий діабет. Сам етанол, а також деякі сполуки, що утворюються в результаті його метаболізму, викликають загальні прояви, пов'язані з токсичністю. Хронічна інтоксикація алкоголем становить серйозну медичну та соціальну проблему, що спричиняє численні патологічні зміни в організмі, включаючи порушення метаболічних процесів, окиснювальний стрес, імунну дисфункцію та серйозні ускладнення у відновленні пошкоджених тканин. Зокрема, алкогольна інтоксикація чинить значний негативний вплив на кісткову систему, знижуючи її регенераційні можливості. Порушення регенерації кісток у пацієнтів із хронічною інтоксикацією алкоголем зумовлені комплексом патофізіологічних факторів, таких як активація прозапальних процесів, підвищення рівня оксидативного стресу та порушення антиоксидантного захисту. Ці чинники ускладнюють процес відновлення тканин після травм і часто призводять до розвитку серйозних ускладнень.

Актуальність дослідження ролі NF-κB та Nrf2 у процесах регенерації зумовлена їхньою важливістю в регуляції запальних та антиоксидантних реакцій, критичних для відновлення тканин. NF-κB та Nrf2 виступають як ключові регулятори клітинної відповіді на стрес, зокрема на окиснювальний стрес, характерний для алкогольної інтоксикації. Розуміння механізмів дії цих транскрипційних факторів у регенераційних процесах відкриває нові перспективи для терапевтичного впливу та корекції порушень, спричинених інтоксикацією. Таким чином, робота Нестулі Катерини Ігорівни є своєчасним і важливим внеском у вивчення патогенезу пошкодження та відновлення кісткової тканини в умовах шкідливого впливу алкоголю, що підтверджує



наукову та практичну значущість теми дослідження.

2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної 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. Тема дисертації відповідає пріоритетним тематичним напрямкам наукових досліджень і науково-технічних розробок з урахуванням потреб періоду воєнного стану та відновлення України від наслідків війни, згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 9 травня 2023 р. № 463 (етиологія, патогенез, лікування, профілактика неінфекційних хвороб; етіологія, патогенез, лікування, профілактика інфекційних хвороб). Такі дослідження мають вагомe значення, адже вони сприяють підвищенню ефективності медичних втручань, зокрема в умовах коморбідних станів, обумовлених хронічною алкогольною інтоксикацією.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність. Дисертаційна робота ґрунтується на експериментальних дослідженнях з використанням лабораторних тварин (щурів-самців), що дозволяє отримати дані, які з високою ймовірністю можуть бути екстрапольовані на людський організм. Відповідно поставленій меті та завданням дисертантка сформулювала експериментальні групи, здійснила підбір сучасних інформативних методів дослідження. Усі експерименти проведені з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 230 від 26 вересня 2024 р.).

Дисертантка використовує комплексний підхід у своєму дослідженні, який охоплює кілька методичних напрямів. Перш за все, вона моделює дозоване ушкодження нижньої щелепи у вигляді неповного перелому, що дозволяє створити адекватні умови для вивчення процесів регенерації кісткової тканини. Окрему увагу приділено оцінці впливу модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 на біохімічні маркери, пов'язані з ремоделюванням та репаративною регенерацією кісткової тканини. Крім того, досліджуються показники системи оксиду азоту, а також продукти деполімеризації біополімерів, що входять до складу позаклітинного матриксу кісткової тканини нижньої щелепи.

Біохімічний блок методів передбачає визначення активності ферментів, які є маркерами процесів ремоделювання та регенерації кісткової тканини в сироватці крові. Також проводиться оцінка рівнів оксиду азоту та продуктів деполімеризації біополімерів, які є показниками стану позаклітинного матриксу. Для аналізу міцності кісткової тканини застосовуються біомеханічні методи, зокрема, визначення тензометричних характеристик кісток нижньої щелепи, що дозволяє оцінити зміни їхньої механічної стійкості.

Дисертантка також використовує морфологічні методи, зокрема гістологічний аналіз зразків кісткової тканини, що дозволяє отримати детальну



картину структурних змін у процесі регенерації. Для обробки отриманих даних застосовуються адекватні математико-статистичні методи, які підвищують достовірність результатів та дозволяють робити узагальнення на основі статистично значущих даних. Такий різноплановий підхід забезпечує комплексну оцінку механізмів відновлення кісткової тканини за умов експериментальної моделі ушкодження та впливу фармакологічних агентів.

Отже, наведені в роботі результати та сформульовані висновки ґрунтуються на результатах, отриманих на основі експериментальних досліджень з використанням сучасних інформативних методів та статистично опрацьованих з достатнім ступенем вірогідності результатів.

4. Новизна дослідження та отриманих результатів. У дисертації Нестулі Катерини Ігорівни вперше досліджено участь транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у процесах регенерації кісткової тканини після неповного перелому за умов алкогольної інтоксикації. Авторка показала, що активність NF-κB сприяє посиленню запальної реакції та зниженню регенераційного потенціалу кісткової тканини, тоді як Nrf2 виконує захисну функцію, активуючи антиоксидантні механізми, які сприяють ефективному відновленню кісток. Дослідження цього аспекту дозволяє створити наукову базу для розробки нових підходів до лікування післятравматичних станів, ускладнених хронічною алкогольною інтоксикацією.

Новизна роботи також полягає у встановленні зв'язків між рівнем активації NF-κB та Nrf2 і ступенем регенерації кісткової тканини, що було продемонстровано на експериментальній моделі. Вперше показано, що синтетичні та природні модулятори цих факторів можуть мати регенераційний потенціал у терапії кісткових дефектів. Отримані результати мають значний вплив на розвиток теоретичних знань у сфері патофізіології та можуть стати основою для створення нових терапевтичних стратегій.

Крім того, вперше встановлено, що введення біофлавоноїду кверцетину під час експерименту суттєво покращує біомеханічні властивості нижньощелепної кістки у ділянці перелому на 14-ту добу посттравматичного періоду, збільшуючи її пружність і міцність та покращуючи процес репаративної регенерації.

5. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження. *Теоретичне значення* дослідження полягає в розширенні знань про механізми регуляції процесів регенерації за умов хронічної алкогольної інтоксикації. Отримані результати доповнюють розуміння патогенезу порушень у кістковій тканині під впливом прозапальних та антиоксидантних факторів, що дозволяє переглянути підходи до лікування й профілактики ускладнень після травм у пацієнтів з коморбідними станами.

Практичне значення роботи полягає в можливості застосування інгібіторів NF-κB та активаторів Nrf2 як терапевтичних засобів для поліпшення регенерації тканин, що може бути корисним для профілактики післятравматичних ускладнень у пацієнтів з хронічною інтоксикацією. Результати дослідження також мають значення для розробки нових діагностичних методик, які дозволять визначати ступінь регенераційного



потенціалу кісткової тканини у пацієнтів з алкогольними ураженнями та проводити ефективну профілактику ускладнень. Впровадження отриманих даних у клінічну практику сприятиме підвищенню якості медичної допомоги.

Результати дослідження свідчать про потенційну користь застосування кверцетину як засобу для покращення біомеханічних характеристик кісток та прискорення процесу репаративної регенерації після переломів.

Авторкою отримано реєстраційну картку технології (РКТ) «Технологія експериментального моделювання перелому нижньої щелепи» (державний реєстраційний № 0624U000056).

Результати роботи впроваджено в 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, хімії, біохімії, мікробіології, фізіології, патофізіології та фармакології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України (м. Миколаїв).

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. Основні положення дисертаційної роботи було представлено на Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 2022 р.), на XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2022 р.) та на VI науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 2023 р.).

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 9 наукових праць. З них 5 статей, включно з 3 статтями у фахових журналах України категорії Б, 1 статтею у фаховому журналі України категорії А, що індексується в міжнародній наукометричній базі Scopus, а також 1 статтею у зарубіжному періодичному виданні (Польща), що також реферується базою Scopus. Крім того, опубліковано 3 тези доповідей у матеріалах конференцій, а також отримано 1 реєстраційну картку технології.

7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі. У дисертаційній роботі Нестулі Катерини Ігорівни не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

8. Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Рукопис дисертації Нестулі Катерини Ігорівни відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України №40 від 12.01.2017 року зі змінами, внесеними наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

Дисертація викладена державною мовою на 160 сторінках комп'ютерного набору, містить 4 таблиці та 35 рисунків. Структура роботи включає анотацію, вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів і методів дослідження, 2



розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, список використаних джерел, що налічує 219 найменувань (62 кирилицею та 157 латиницею).

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертантка пояснює отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про високий фаховий рівень дисертанта та набуті компетенції науково-дослідної роботи.

У висновках, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані автором закономірності, які одночасно підтверджені окремими цифровими даними.

Завершують рукопис додатки до дисертаційного дослідження, які містять, зокрема, перелік наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та ті, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації, наводиться список наукових форумів із зазначенням форми участі в них дисертантки, акти впровадження.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення. Дисертаційна робота Нестулі Катерини Ігорівни за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Істотних недоліків, які б зменшували наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи, немає. У порядку рекомендацій дисертантці варто звернути увагу на таке:

1. Ілюстративний матеріал у розділах власних досліджень міг би бути більш інформативним; для кращого сприйняття варто було б доповнити діаграми позначками щодо статистичної значущості відмінностей між досліджуваними групами тварин.

2. Спостерігаються поодинокі невдалі фрази та стилістичні вирази.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виникли такі питання дискусійного характеру:

1. З якою метою Ви акцентуєте увагу саме на редокс-чутливості транскрипційного фактора NF-κB? Адже при дії чинників травматичного процесу зміни редокс-потенціалу не є необхідними, оскільки активуючий сигнал надходить від Толл-подібних рецепторів.

2. Які ізоферменти NO-синтази є конститутивними для кісткової тканини?

3. Чому хронічна алкогольна інтоксикація спричиняє значне підвищення загальної й індукцибельної NO-синтазної активності у гомогенаті нижньої щелепи та зростання концентрації пероксинітриту? Як ці зміни впливають на метаболізм кісткової тканини?

4. Як пояснити зниження активності орнітиндекарбоксилази у гомогенаті нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації та травми? Яку роль у цьому процесі відіграє конкуренція між NO-синтазним і аргіназним шляхами метаболізму L-аргініну?

10. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. 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



4108658414657006

умов хронічної алкогольної інтоксикації» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що 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.

Дисертація оформлена згідно з вимогами, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40. За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, повнотою висвітлення результатів дослідження дисертація відповідає вимогам, передбаченим пунктами 6-8 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 12.01.2022 р. № 44, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, а її авторка Нестуля Катерина Ігорівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Професор кафедри функціональної і лабораторної діагностики
Тернопільського національного
медичного університету імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України, доктор медичних наук,
професор

Марія Марущак



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;



4108658414657006



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: МАРУЩАК МАРІЯ ІВАНІВНА 2948403727;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2948403727;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F0400000067092F01C1978505;
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): 11:40 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): 11:40 13.11.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)