

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

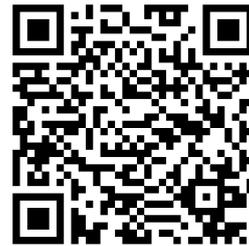
Державний обліковий номер: 0824U003231

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 15-10-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Нестуля Катерина Ігорівна

2. KATERYNA I. NESTULIA

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9457-750X

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: ОП 51167 Освітньо-наукова програма підготовки докторів філософії в Українській медичній стоматологічній академії за спеціальністю 222 – Медицина

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** 7069

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76, 76.03, 76.03.53

**Тема дисертації:**

1. Участь транскрипційних факторів NF- $\kappa$ B та Nrf2 у механізмах регенерації кісток нижньої щелепи після їх неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації
2. Role of NF- $\kappa$ B and Nrf2 transcription factors in the mechanisms of mandibular bone regeneration following incomplete fracture under chronic alcohol intoxication

**Реферат:**

1. Показано, що дозоване ушкодження нижньої щелепи (модель неповного перелому нижньої щелепи) на тлі хронічної алкогольної інтоксикації супроводжується на 14-му добу посттравматичного періоду вірогідним збільшенням активності ферментів-маркерів резорбції кісток у сироватці крові – кислій фосфатази та її кісткової (гартратрезистентної) ізоформи (на 58,9%,  $P < 0,001$ , і 35,1%,  $P < 0,01$  відповідно). Окремий вплив травми та етанолу суттєво не впливає на активність цих ферментів. Водночас у всіх зазначених групах активність лужної фосфатази у сироватці крові, як маркера формування кісток, та концентрація загального кальцію в плазмі крові не зазнає значимих змін. Відтворення хронічної алкогольної інтоксикації вірогідно збільшує в гомогенаті нижньої щелепи щурів загальну та індукційну NO-синтазу активність (на 80.6%,  $P < 0,01$ , і 98.8%,  $P < 0,001$  відповідно), що супроводжується зростанням концентрації ключового маркера нітрозативного стресу – пероксинітриду (на 39,2%,  $P < 0,01$ ). Вперше показано, що на 14-ту добу після

відтворення дозованого ушкодження нижньої щелепи (моделі її неповного перелому) на тлі хронічної алкогольної інтоксикації NO-синтазна активність та вміст пероксинітритів лужних та лужно-земельних металів у гомогенаті кістки перевищує результати груп з окремою дією травматичного чинника та етанолу. За цих умов значно знижується активність у гомогенаті нижньої щелепи орнітиндекарбоксілази, ключового ферменту біосинтезу поліамінів, що конкурує з NO-синтазою за субстрат. На 14-ту добу після дозованого ушкодження нижньої щелепи (моделі її неповного перелому) на тлі хронічної алкогольної інтоксикації значно зростає деполімеризація біополімерів кісткової тканини (колагену, глікопротеїнів і протеогліканів), що не відбувається за умов окремого впливу травми та етанолу. Відтворення хронічної алкогольної інтоксикації з подальшим «хибним» травмуванням тварин порушує біомеханічні властивості нижньощелепної кістки, зокрема, пружність під час розтягу, на що вказує суттєве зменшення модуля Юнга. На 14 добу після відтворення дозованого ушкодження нижньої щелепи (моделі її неповного перелому), у тому числі на тлі хронічної алкогольної інтоксикації, залишаються зменшеними пружність кістки в зоні ураження під час розтягу та її міцність, на що вказує зниження модуля Юнга та межа міцності. Хронічна алкогольна інтоксикація сприяє затримці репаративної регенерації кісткової тканини після дозованого ушкодження нижньої щелепи (моделі її неповного перелому), що супроводжується зменшенням у ділянці ураження відносної кількості ретикулофіброзної кісткової тканини та клітинних елементів фібробластичного ряду, особливо зрілих фіброblastів, а також затримкою дозрівання грануляційної тканини. Активність маркерів резорбції кісткової тканини в сироватці крові, баланс системи оксиду азоту та процеси деполімеризації колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів позаклітинного органічного матриксу кісток нижньої щелепи після її дозованого ушкодження на тлі хронічної алкогольної інтоксикації залежать від функціональної активності транскрипційних факторів NF- $\kappa$ B і Nrf2. Вперше виявлено, що призначення специфічних модуляторів транскрипційних факторів NF- $\kappa$ B та Nrf2 (піролідиндітіокарбамату амонію та диметилфумарату) після дозованого ушкодження нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації призводить до вірогідного підвищення активності ферменту-маркера резорбції кісткової тканини, кислої фосфатази (на 29,7%,  $P < 0,01$ , і 25,0%,  $P < 0,01$  відповідно) у сироватці крові, значного зниження активності індукбельної ізоформи NO-синтази (на 41,8%,  $P < 0,001$ , і 43,1%,  $P < 0,001$  відповідно) та концентрації пероксинітритів (на 42,5%,  $P < 0,001$ , і 44,8%,  $P < 0,01$  відповідно) у гомогенаті нижньощелепної кістки, а також до зменшення деполімеризації колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів. Ключові слова: перелом кісток, алкогольна інтоксикація, транскрипційні фактори NF- $\kappa$ B і Nrf2, кістковий метаболізм, активні форми кисню та азоту, оксидативний і нітрозативний стрес, пероксидне окиснення ліпідів, прооксидантно-антиоксидантний баланс, сполучна тканина, позаклітинний матрикс, колаген, оксипролін, глікозаміноглікани, сіалові кислоти.

2. The study revealed that a controlled mandibular injury (incomplete fracture) in rats chronically exposed to alcohol resulted in a significant upregulation of bone resorption markers on the 14th day post-trauma. Specifically, serum levels of acid phosphatase and its bone (tartrate-resistant) isoform increased by 58.9% ( $P < 0.001$ ) and 35.1% ( $P < 0.01$ ), respectively. In contrast, neither trauma nor ethanol exposure alone had a significant impact on these enzyme activities. Furthermore, no significant changes were observed in alkaline phosphatase activity (a marker of bone formation) and total plasma calcium levels in any of the groups. Reproduction of chronic alcohol intoxication significantly increases the total and inducible NO synthase activity in the homogenate of the rat mandible (by 80.6%,  $P < 0.01$ , and 98.8%,  $P < 0.001$ , respectively) that is accompanied by a rise in the concentration of the key marker of nitrosative stress, peroxynitrite, by 39.2% ( $P < 0.01$ ). This study demonstrated for the first time that on day 14 after the reproduction of dosed injury to the mandible (model of its incomplete fracture) during chronic alcohol intoxication, NO synthase activity and the content of peroxynitrites of alkaline and alkaline-earth metals in the bone homogenate exceed the results in groups exposed to trauma or alcohol along. Under these conditions, the activity of ornithine decarboxylase, a key enzyme of polyamine biosynthesis that competes with NO synthase for substrate, significantly decreases in the mandibular homogenate. On the 14th day after controlled injury to the mandible (model of its incomplete fracture) during chronic alcohol intoxication, depolymerization of bone biopolymers (collagen, glycoproteins and proteoglycans) significantly increases that

does not occur under conditions of separate exposure to trauma and ethanol. Reproduction of chronic alcohol intoxication with subsequent sham trauma to the mandible disrupts the biomechanical properties of the bone, in particular, tensile elasticity, as indicated by a significant decrease in Young's modulus. On the 14th day after the reproduction of a controlled injury to the mandible (model of its incomplete fracture), including the latter during chronic alcohol intoxication, the elasticity of the bone in the affected area during tension and its strength remain reduced, as indicated by a decrease in Young's modulus and tensile strength. Chronic alcohol intoxication was found to delay reparative regeneration of bone tissue after controlled injury to the mandible (model of its incomplete fracture), accompanied by a decrease in the relative amount of reticulofibrous bone tissue and cellular elements of the fibroblastic series, especially mature fibroblasts, as well as a delay in the maturation of granulation tissue in the lesion area. The activity of bone resorption markers in blood serum, the balance of the nitric oxide system, and the depolymerization processes of collagen, proteoglycans, and sialoglycoproteins in the extracellular organic matrix of mandibular bones following controlled injury under chronic alcohol intoxication are dependent on the functional activity of the transcription factors NF- $\kappa$ B and Nrf2. This study is the first to have found that the administration of specific modulators of NF- $\kappa$ B and Nrf2 transcription factors (ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate and dimethyl fumarate) after dosed injury to the mandible against the background of chronic alcohol intoxication leads to a significant increase in the activity of the enzyme-marker of bone resorption, acid phosphatase (by 29, 7%,  $P < 0.01$ , and 25.0%,  $P < 0.01$ , respectively) in blood serum, a significant decrease in the activity of the inducible isoform of NO synthase (by 41.8%,  $P < 0.001$ , and 43.1%,  $P < 0.001$ , respectively) and the concentration of peroxynitrite (by 42, 5%,  $P < 0.001$ , and 44.8%,  $P < 0.01$ , respectively) in the mandibular bone homogenate, as well as to a decrease in the depolymerization of collagen, proteoglycans, and sialoglycoproteins. Key words: bone fracture, alcohol intoxication, transcription factors NF- $\kappa$ B and Nrf2, bone metabolism, reactive oxygen and nitrogen species, oxidative and nitrosative stress, lipid peroxidation, prooxidant-antioxidant balance, connective tissue, extracellular matrix, collagen, oxyproline, glycosaminoglycans, sialic acids.

### **Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Нове вирішення актуального наукового завдання

### **Публікації:**

- 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.
- 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.
- Нестуля КІ, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних факторів NF- $\kappa$ B 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.
- 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.

- Nestulia K.I., Ksonz I.V., Makarenko V.I., Makarenko O.V., Kostenko V.O. Impact of quercetin on the organic matrix and biomechanical properties of rat mandible following its incomplete fracture during chronic alcohol intoxication. Fiziologichnyi Zhurnal. 2024;70(3):51-58.

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0119U103898

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Костенко Віталій Олександрович
2. VITALII O. KOSTENKO

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-3965-1826

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Марущак Марія Іванівна
2. MARIIA I. MARUSHCHAK

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-6754-0026

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

**Код за ЄДРПОУ:** 02010830

**Місцезнаходження:** Майдан Волі, буд. 1, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46001, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Кузняк Наталія Богданівна

2. Nataliia B. Kuzniak

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.03.01

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-4020-7597

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Буковинський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010971

**Місцезнаходження:** площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Микитенко Андрій Олегович

2. Andrii O. Mykytenko

**Кваліфікація:** к. мед. н., доц., 14.03.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-4205-2699

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Непорада Каріне Степанівна

2. KARINE S. NEPORADA

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-5430-346X

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Єрошенко Галина Анатоліївна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Єрошенко Галина Анатоліївна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Прихідько Олена Олексіївна

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна