

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента професора **ВОЛОЩУК НАТАЛІЇ ІВАНІВНИ**, доктора медичних наук, завідувачки кафедри фармакології, на дисертаційну роботу **ЧАЙКОВСЬКОЇ ОЛЬГИ ВАЛЕРІЇВНИ** на тему: «Електрична активність та гістохімічна характеристика латерального септума при гострій алкогольній інтоксикації в експерименті», представлену до захисту у разову раду ВНМУ ім. М.І. Пирогова ДФ 05.600.049, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 36 від 01.04.2022 на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 6 від 31 березня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. СТУПІНЬ АКТУАЛЬНОСТІ ОБРАНОЇ ТЕМИ.

Зловживання алкоголем є важливою медико-соціальною проблемою сьогодення, адже є фактором ризику ураження більшості органів та систем організму. За даними ВООЗ, як гостре, так і хронічне ураження алкоголем є однією з перших причин, що призводять до загального погіршення здоров'я населення загалом. Летальність серед осіб, що зловживають алкоголь, у 2–4 рази вища за аналогічний показник для іншого населення. Високий показник смертності пов'язаний з високим травматизмом у стані алкогольного сп'яніння, а також захворюваннями, зумовленими надмірним уживанням спиртних напоїв, в тому числі хвороб центральної нервової системи, серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту. Крім того, алкоголізм є причиною таких хвороб, як алкогольний цироз печінки, алкогольна кардіоміопатія та інші.

Токсична дія етанолу асоційована з його впливом на різні структури клітин (мембрани, рецептори, мітохондрії, рибосоми, сарколему, ДНК та

цитоскелет), що пов'язано з його малими розмірами, здатністю швидко дифундувати через біліпідний шар мембран та високою реакційною здатністю. Негативний вплив етанолу реалізується через різноманітні патобіохімічні механізми: індукцію оксидативно-нітрозативного стресу, апоптозу, запалення, фіброгенезу, виникнення гіпоенергетичного стану та дисфункцію іонних насосів, розвиток ендотеліальної дисфункції, порушення рибосомального синтезу білків.

Проте залишається невизначеними або достатньо суперечливими дані щодо реакції окремих структур головного мозку на токсичну дію алкоголю. До таких структур, як цілком логічно визначила О.В. Чайковська, можна віднести і латеральний септум. Розкриття електрофізіологічних та гістохімічних змін в цій ділянці головного мозку у відповідь на гостру алкогольну інтоксикацію сприятиме цілеспрямованій корекції вищезазначеного патологічного впливу. Тому проблема, яку дисертантка підняла в своїй роботі є цілком актуальною та своєчасною.

2. ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.

Дисертанткою проведено інформаційно-патентний пошук, в роботі проаналізовано 242 джерела зарубіжної і української літератури переважно за останнє десятиріччя, визначено пріоритет у дослідженні нейрофізіологічних механізмів розвитку реакції «мотиваційних» відділів мозку на гостру алкогольну інтоксикацію. Відтак у роботі коректно сформульована мета: встановити особливості електричної та гістохімічної активності латерального септума на стадії гострої алкогольної інтоксикації. Для реалізації поставленої мети були поставлені наступні завдання і адекватно підібрані сучасні та високотехнологічні методи експериментального дослідження і аналізу даних:

- для встановлення характеристик локального польового потенціалу латерального септума використано метод імплантації восьмиканального металевого мікроелектрода за координатами

стереотаксисної нейрохірургічної системи; розроблено і впроваджено робочий прототип 32-канальної системи для позаклітинних записів на базі мікрочіпа Intan RHD2132 - модуль реєстрації даних у лабораторних тварин;

- для оцінки нейронного шуму досліджуваної структури - записані на попередньому етапі септограми проаналізовано на предмет аритмічної нейронної активності завдяки сучасним математичним методам, проведено цифрову обробку сигналу, перетворення Фур'є, алгоритм швидкого перетворення Фур'є; використаний для частотно-часовий аналіз серій був з використанням вейвлет перетворення;

- для аналізу нітргічної системи використано гістохімічну методику ідентифікації НАДФН-діафрази, яка колокалізується з NOS-позитивними структурами;

- для блокади нейрональної NO-синтази був використаний селективний інгібітор 7-нітроіндазол.

Отже, науковий рівень дисертації за поставленими завданнями і використаними методиками досліджень передовим, сучасним і адекватним. Проведений аналіз даних є повним і виконаний на сучасному рівні з використанням адекватно підібраних математичних і статистичних методів. Отримані результати є достовірними і науково обгрунтованими.

По матеріалам дисертаційного дослідження написано 9 наукових праць, із них 5 повноцінних статей, 2 статті увійшли в наукометричні бази Scopus і Web of Science. Також результати роботи обговорювались на наукових конференціях у наукових спільнотах України, Польщі, Італії у вигляді постерних доповідей.

3. НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ.

В дисертаційній роботі викладені дані оригінальних досліджень реакції латерального септума на гостру алкогольну інтоксикацію. Вперше досліджувались ранні компоненти електричної відповіді і гістохімічні характеристики нітрергічної системи латерального септума. Дисертанткою вперше зафіксовані спектральні зміни локального польового потенціалу, записного імплантованими мікроелектродами. Вперше записаний нейронний шум з латерального септума і його рання реакція на етанол. Безперечною новизною несуть дослідження щодо гістохімічної відповіді нітрергічної системи нейронів латерального септума на гостру алкогольну інтоксикацію та селективну блокаду 7-нітроіндазолом.

На основі отриманих даних розроблена концепція залучення латерального септума у ранню реакцію на етанол, підтверджена експериментальними даними на функціональному і структурному рівнях.

В роботі вирішено всі поставлені завдання, проведений скрупульозний і всебічний аналіз експериментальних даних, на основі якого сформульовані висновки, які є повними і науково обґрунтованими. По кожному із поставлених завдань опубліковані статті, в яких викладені основні положення, отримані результати і висновки дисертації.

4. НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ.

Дана робота має чітко сформульовані мету і завдання - встановити особливості електричної та гістохімічної активності латерального септума на стадії гострої алкогольної інтоксикації, шляхом дослідження його осциляторної активності, аритмічної активності та особливостей нітрергічної системи. Дисертаційне дослідження проведене на основі коректної методології і вибудований коректний експериментальний дизайн, який відповідає загальним принципам наукового пізнання і біоетичним принципам досліджень для хребетних тварин.

Отримані результати, наукові положення і висновки ґрунтуються на чіткій методології, достатній кількості експериментального матеріалу,

логічно впливають з поставлених завдань дослідження і є науково обґрунтованими. Експериментальні групи сформовані коректно, що дозволяє проводити їх наступне статистичне порівняння.

Методи збору даних, які використані в роботі, як і методи математичного аналізу та статистичної обробки відповідають поставленим завданням і є загальноприйнятими методами для цього типу досліджень.

Основні результати оцінки осциляторної активності латерального септума виявили, що найбільш значимі зміни потужності стосувалися дельта, бета-2 і зоні ультрашвидких осциляцій. Дослідження впливу нейронного шуму виявило його збільшення у досліджуваному діапазоні, при зниженні у низькочастотних смугах і збільшення – в високочастотних. Найбільш вагомі зміни стосувалися дельта смуги та області ультрашвидких осциляцій. Щодо гістохімічної активності латерального септума експериментальне дослідження виявило активацію субпопуляції дрібних/середніх нейронів під дією гострої алкогольної інтоксикації, а також нівелювання цього ефекту селективною блокадою 7-нітроіндазолом. Всі результати є статистично значимими.

Вважаю, що отримані дисертанткою результати, наукові положення та висновки є значущими і науково обґрунтованими.

5. РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ.

Поставлені наукові завдання повністю розв'язані в дисертаційній роботі на високому науковому рівні. Для кожного задання підібрані оптимальні підходи і проведено експерименти, які дозволили отримати максимальну кількість даних. В роботі для обробки отриманих даних використані як добре зарекомендовані стандартні методи, так і останні сучасні наробки інших наукових колективів, які дозволили провести всебічний аналіз.

Дисертантка освоїла всі використані методики – хірургію мілких лабораторних тварин, багатоканальну електрофізіологію, гістохімічні

методи, гістологічні методи, мікроскопію, методи біостатистики на високому рівні.

Написане дисертаційне дослідження є документальним оформленням проведеної Чайковською Ольгою Валеріївною роботи, написане на високому науковому рівні і доводить отримання кваліфікації, необхідної для сучасного дослідника.

6. ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Результати даного дисертаційного дослідження розширюють наукове уявлення про функції латерального септума, його участь у циклі формування залежності та перспективи для пошуку терапевтичних рішень проблеми алкогольної залежності. Отримані дані експериментально і теоретично обґрунтовують гіпотезу, що латеральний септум активується на ранній стадії алкогольної інтоксикації і є перспективною мішенню для подальших досліджень.

В роботі описані спектральні характеристики локального польового потенціалу, оцінено в яких частотних смугах найбільше змінюється осциляторна активність під дією гострої алкогольної інтоксикації. Досліджено зміну нейронного шуму латерального септума на гостру алкогольну інтоксикацію, оцінено в яких частотних смугах ці зміни найбільш вагомі. Експериментально доведено участь NO-трансмисії на рівні нейронів латерального септума у ранній реакції на алкоголь. Узагальнення отриманих результатів дозволило розробити схему участі основних структур ЦНС, включаючи латеральний септум, у гострій алкогольній інтоксикації.

Основні положення дисертаційного дослідження впроваджено в навчальний та науковий процеси кафедр нормальної фізіології, кафедри психіатрії, наркології та загальної і медичної психології ФПО, кафедри біологічної фізики і медичної апаратури ВНМУ ім. Пирогова МОЗ України, кафедри фізіології з основами біоетики і біобезпеки ТНМУ імені

І. Я. Горбачевського МОЗ України, Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України.

7. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ.

Результати дисертаційного дослідження рекомендується надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес медичних навчальних закладів в курси нормальної та патологічної фізіології, психології і психіатрії, нейронаук.

На основі літературного огляду, результатів дослідження, їх узагальнення та висновків рекомендую написати україномовну оглядову статтю, яка б описала сучасний стан досліджень в області щодо експериментальних досліджень алкогольної залежності.

Також рекомендується оформити патент на систему запису електричної активності мозку, яка була розроблена і використана в даному дисертаційному дослідженні та рекомендувати для використання в лабораторних практикумах з теми збудливі тканини.

8. ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ.

Внаслідок перевірки матеріалів дисертації Чайковської Ольги Валеріївни можна стверджувати, що відсутні ознаки академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації, не виявлено маніпуляцій із алфавітом, пробілами, прихованим текстом. Рукопис дисертації було перевірено на наявність можливих порушень правил академічної доброчесності системою сервісу “Unicheck”: оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 92,8 %. Наявні співпадиння відповідають власним публікаціям, загальноживаними термінам і фразам, всі цитовані фрази містять посилання на відповідні першоджерела.

Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспірантки, текст дисертації є оригінальним.

9. ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ.

Дисертаційна робота ЧАЙКОВСЬКОЇ ОЛЬГИ ВАЛЕРІЇВНИ на тему: «Електрична активність та гістохімічна характеристика латерального септума при гострій алкогольній інтоксикації в експерименті», що була подана на захист до разової ради ДФ 05.600.049 на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійно виконаною науковою працею, яка вирішує актуальну задачу медицини, містить науково обгрунтовані результати, оформлені в чіткі лаконічні висновки, в яких описано зміни електричної осциляторної активності, нейронний шум і гістохімічна картина активності нітреггічної системи латерального септума під час гострої алкогольної інтоксикації. Оформлення дисертації відповідає вимогам, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року. Методичний рівень, наукова новизна і практичне значення, рівень оприлюднення результатів рецензованої роботи відповідає вимогам до дисертацій ступеня доктора філософії згідно положень Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а здобувачка Чайковська Ольга Валеріївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент,
доктор медичних наук,
професор,
завідувачка кафедри фармакології
ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Наталія ВОЛОЩУК