

РЕЦЕНЗІЯ

доцента **МОСКОВКО ГЕННАДІЯ СЕРГІЙОВИЧА**, кандидата медичних наук, завідувача кафедри неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу **ЧАЙКОВСЬКОЇ ОЛЬГИ ВАЛЕРІЇВНИ** «Електрична активність та гістохімічна характеристика латерального септума при гострій алкогольній інтоксикації в експерименті», представлену до захисту в 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

Вживання алкоголю є нормою для більшості культур і частиною рекреаційної активності. При цьому популяційні дослідження демонструють, що у 6-15% пацієнтів, які звертаються за первинною медичною допомогою, можна виявити ту чи іншу ступінь алкогольної залежності. Розвиток алкогольної залежності призводить до негативних соціальних, економічних та медичних наслідків, як для індивідуума, так і для суспільства. На можливість розвитку алкогольної залежності впливають комбінація факторів зовнішнього середовища, генетика та інтенсивність вживання алкоголю. Терапевтичний арсенал сучасної медицини доволі обмежений щодо лікування алкогольної залежності. До кінця не встановлено всі механізми та процеси зміни мозку при формуванні алкогольної залежності, на які згодом можливо розробити терапевтичний

вплив. Важливим є детальне і комплексне дослідження послідовних змін мозку на протязі всього процесу формування залежності.

Система винагород активується у відповідь на алкоголь і інші речовини, які викликають залежність. Поряд з добре вивченими ділянками мозку, такими як прилегле ядро, вентральна ділянка покришки, мигдалиною та іншими, досить мало робіт висвітлюють латеральний септум і його участь у процесах, пов'язаних з дією алкоголю, хоча він входить у систему винагород і пов'язаний з іншими вищезгаданими структурами.

Таким чином, мета наукової роботи здобувачки полягає у встановленні змін електричної активності та змін в нітрергічній системі латерального септума при ранній реакції центральної нервової системи на гостру алкогольну інтоксикацію. З моєї точки зору, окреслена проблема є важливою і має перспективу деталізувати досі невисвітлені деталі активності латерального септума під час гострої алкоголізації.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

В роботі дисертанткою було поставлено три завдання, які направлені на виявлення двох аспектів електричної активності і залучення нітрергічної системи латерального септума на гостру алкогольну інтоксикацію. Завдання сформульовано чітко і зрозуміло. Надалі підібрано адекватні завданням сучасні методи для їх вирішення: реєстрація локального польового потенціалу мозку методом імплантації багатоканального мікроелектрода; оригінальна система для запису септограми; аналіз нейронного шуму на предмет аритмічної нейронної активності з використанням перетворення Фур'є; гістохімічна методика ідентифікації НАДФН-діафрази в NOS-позитивних нейронах, а також їх блокування селективним інгібітором 7-нітроіндазолом. Проведено коректний аналіз

отриманих результатів. На основі аналізу даних дослідження здобувачка обговорює власні результати та співставляє їх з відомими фактами і механізмами, описаними в світовій літературі. Вважаю, що науковий рівень дисертації за описаними ознаками є високим і відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

Науковий рівень наведених публікацій теж не викликає сумнівів. Дві з дев'яти опублікованих робіт розміщені в журналах, які індексуються наукометричними базами Scopus і Web of Science. Ще дві роботи опубліковані в фахових виданнях України. Кожен розділ власних результатів дисертаційного дослідження, а також розділи «Матеріали і методи» та «Узагальнення отриманих результатів» підтверджуються відповідними публікаціями. Статті написані чітко і на високому науковому рівні та повністю відображають зміст рукопису дисертації.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Дані щодо впливу гострої алкогольної інтоксикації на активність латерального септума для локального польового потенціалу, нейронного шуму і систему NO-синтезуючих нейронів є цілком новаторськими і опубліковані вперше.

Вперше авторкою зареєстрована і описана локальна електрична активність латерального септума, проведено її аналіз. Спектральний аналіз локального польового потенціалу виявив, що найбільш значимі зміни потужності стосувалися дельта ритму та бета-2 частотної зони, причому величини при спонтанній активності та в стані гострої алкогольної інтоксикації достовірно відрізнялись.

Вперше встановлено, що гостра алкогольна інтоксикація викликала збільшення рівня нейронного шуму для всього досліджуваного спектру в

порівнянні з фоновою активністю, при цьому для найбільш значимо гостра алкогольна інтоксикація змінила аритмічну активність у дельта частотній смузі та в області ультрашвидких осциляцій.

Вперше встановлено дві групи NOS-позитивних нейронів латерального септума: крупні нейрони з нерозгалуженими відростками та дрібні клітини з розгалуженими множинними терміналями. Гостра алкогольна інтоксикація не змінила кількість виявлених крупних NOS-позитивних нейронів, натомість збільшилась кількість забарвлених дрібних нейронів.

Вперше встановлено, що NO-система латерального септума активно реагує на гостру алкогольну інтоксикацію, а блокада нітреглічної системи усуває морфологічну картину гострої алкогольної інтоксикації.

Вперше в наукову термінологію як метод нейрокартування введено поняття «септограма» (аналогічно до термінів «кортикограма», «гіпоталамограма»), що відмічено як пріоритет при публікації матеріалів дисертації у рейтинговому журналі «Neurophysiology», що індексується в двох наукометричних базах - Scopus і Web of Science.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертація Ольги ЧАЙКОВСЬКОЇ є цільною і завершеною науковою працею, яка ґрунтується на основі результатів глибокого експериментального дослідження. В роботі були висунуті робочі гіпотези, проведено збір достатньої кількості експериментальних даних. Отримані дані були проаналізовані і оброблені сучасними математичними і статистичними методами, що дало можливість зробити адекватні та аргументовані висновки.

У дослідженні використано широкий спектр математичної обробки отриманих сигналів і статистичного аналізу. Так, для морфологічних досліджень статистична обробка включала розрахунок медіан і стандартних відхилень ($\text{median} \pm \text{SD}$) для NOS-позитивних нейронів кожної із груп та порівняння між групами, яке було проведено за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса (значення $P < 0.05$ приймалося як статистично достовірна різниця). Статистичний аналіз здійснювався в середовищі Matlab, Mathworks.

Електрофізіологічні дослідження, а саме запис локальних польових потенціалів, підлягали перетворенню Фур'є, яке дає однозначну репрезентацію часової серії у частотному домені і дає можливість отримати спектограми. Алгоритм швидкого перетворення Фур'є був імплементований в Matlab, Mathworks. Спектральна густина потужності була обрахована за допомогою метода Велша, для обрахунку була використана функція *pwelch* в Matlab з вікном Хамінга. Пікові частоти і потужності частотних смуг представлені як медіана \pm стандартне відхилення ($\text{median} \pm \text{SD}$). Статистична оцінка відмінностей базової активності та активності на фоні алкоголізації була проведена за допомогою U-теста Мана-Уїтні (поріг $P < 0.05$ був визначений як статистично достовірний).

Сигнал для аналізу нейронного шуму отримано з основного спектру локальних польових потенціалів. Оцінка поведінки нейронного шуму була отримана на основі аналізу виокремлених спектрів. В дисертаційному дослідженні використано методику автоспектрального аналізу з іррегулярним ресемплінгом (IRASA). Алгоритм IRASA був імплементований в Matlab для точної оцінки аритмічної активності сигналу. Параметри моделі нейронного шуму представлені як медіана \pm стандартне відхилення ($\text{median} \pm \text{SD}$). Статистична оцінка поведінки нейронного шуму під час базової активності і активності на фоні алкоголізації була проведена за допомогою U-теста Мана-Уїтні (поріг $P < 0.05$ був визначений, як статистично достовірний).

Обґрунтованість і валідність отриманих результатів не викликає сумніву, оскільки підтверджується достатнім обсягом експериментального матеріалу, відповідними методами математичного аналізу та достовірною статистикою. Всі основні положення дисертаційного дослідження опубліковані в достатній кількості наукових праць високого рівня. Базуючись на цьому, авторка сформулювала аргументовані висновки, які вирішують поставлені завдання.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Авторка в дисертаційній роботі показала високий науковий і методичний рівень виконання дослідження. Було проведено детальний аналіз публікацій за заданою тематикою. Визначені задачі дослідження є обґрунтованими і реалістичними, і витікають з логіки сучасного стану досліджень в області психотропних речовин і їх впливу на мозок. Для їх вирішення дисертантка застосувала сучасні методи збору даних (багатоканальна позаклітинна електрофізіологія з імплантованими електродами, гістохімічне маркування структур мозку, цифрову обробку сигналу, математичні методи аналізу даних, статистична обробка даних), що відповідають меті і поставленим задачам.

Всі поставлені задачі вирішені в дисертаційному дослідженні. В процесі роботи дисертантка оволоділа вищеописаними методиками, отримала навички планування експериментів, роботи з тваринними моделями згідно правил біоетики. Також в процесі роботи здобувачка використовувала власні написані скрипти та адаптувала скрипти інших дослідницьких груп для обробки власних даних.

З моєї точки зору, робота виконана на високому методологічному рівні, Ольга ЧАЙКОВСЬКА продемонструвала необхідні навички самостійного, вдумливого дослідника.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення роботи полягає у виявленні фактажу залучення латерального септума в реакцію ЦНС на гостру алкогольну інтоксикацію шляхом кількісної оцінки осциляторної активності. В роботі застосовані модифіковані методики виділення і оцінки нейронного шуму латерального септума, встановлено його профіль та як він змінюється у відповідь на гостру алкоголізацію.

На основі гістохімічного маркування системи NO-синтезуючих нейронів виявлена їх реакція на гостру алкоголізацію та селективну блокаду NO-синтази.

Практичне значення дослідження підтверджено публікацією з описом реєструючої системи, яка була розроблена в даному дисертаційному дослідженні і використана для збору даних. Також латеральний септум та систему NO-синтезуючих нейронів, як такі, які включені в процес відповіді на алкоголь можна додати в перелік можливих цілей для пошуку терапевтичних рішень проблеми залежності.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Дисертаційне дослідження має теоретичне та практичне значення. Результати дослідження впроваджені в навчальний процес дотичних до тематики кафедр медичних навчальних закладів. Також розроблені методики використовуються в лабораторних роботах кафедри фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Концепція розробленої багатоканальної системи реєстрації електричної активності мозку опублікована з відкритими схемами для використання іншими дослідницькими групами.

Дані цього дисертаційного дослідження доводять залучення латерального септума у реакцію ЦНС на гостру алкоголізацію та участь системи NO-синтезуючих нейронів у цьому процесі. Це відкриває можливості подальшого дослідження і встановлення ролі латерального септума у процесах формування відповіді ЦНС на алкоголь. В послідуєчому комплекс подібних досліджень дозволить сформуванати цілісну концепцію нейрофізіологічних механізмів, які лежать в основі формування алкогольної залежності.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Дисертаційне дослідження Ольги ЧАЙКОВСЬКОЇ містить посилання на першоджерела цитованої інформації чи використаного фактажу, скриптів, тощо. Список використаної літератури оформлений згідно стилю АРА (Американської психологічної асоціації). Виконано усі вимоги щодо прав на інтелектуальну власність. Надано повну інформацію щодо використаних методик і їх першоджерел Оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 92,8 % за даними перевірки системою сервісу “Unicheck”.

Наявності порушень академічної доброчесності в дисертаційному дослідженні Ольги ЧАЙКОВСЬКОЇ не виявлено.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Ольги ЧАЙКОВСЬКОЇ «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 самостійною, закінченою науковою працею, виконаною

під керівництвом д.мед.н., професора кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ВЛАСЕНКА Олега Володимировича вирішує актуальне наукове завдання – дослідження змін електричної і гістохімічної активності латерального септума під час гострої алкогольної інтоксикації, що дозволило оцінити і довести зміни викликані алкоголем в осциляторній і аритмічній активності латерального септума, а також зафіксувати зміну активності NO-синтезуючих нейронів латерального септума. Дисертаційна робота за актуальністю, новизною, обсягом експериментального матеріалу, методологічним рівнем, теоретичною новизною і практичною значимістю, ступенем обґрунтованості і достовірності наукових положень відповідає всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року та положенню 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 її авторка Ольга ЧАЙКОВСЬКА заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент:

завідувач кафедри неврології та нейрохірургії

ФПО Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова,

к.мед.н., доцент

Геннадій МОСКОВКО