

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора ШАНДРИ Олексія Антоновича на дисертацію ЧАЙКОВСЬКОЇ Ольги Валеріївни на тему «Електрична активність та гістохімічна характеристика латерального септума при гострій алкогольній інтоксикації в експерименті», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду 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 галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми

Алкоголь – одна з найпоширеніших речовин, вживання якої практикується великою частиною населення світу і може призводити до формування залежності і низки супутніх хвороб. Дані патології займають вагомую частку в структурі захворюваності в Україні та є глобальною проблемою охорони здоров'я. Підходи до лікування алкогольної залежності у сучасній медицині дуже обмежені. Це пов'язано з тим, що досі не встановлені нейрофізіологічні механізми, які лежать в основі цієї патології.

Латеральний септум – структура мозку, яка відома своєю участю у регуляції соціальних взаємодій та агресивній поведінці. Дослідження латерального септума (Deng et al., 2019) виявило, що ця ділянка мозку тісно пов'язана з основними структурами, які контролюють формування залежностей від психоактивних речовин. Не дивлячись на активне дослідження теми алкоголізму – даних щодо активації латерального септума під час гострої алкогольної інтоксикації небагато. Дана проблема

залишається недостатньо вивченою, а дослідження стосовно закономірностей активації оксид-продукуючих нейронів цієї області при інтоксикації етанолом взагалі не проводились.

Враховуючи вищесказане, актуальність теми дисертаційного дослідження Чайковської Ольги Валеріївни, яке присвячено визначенню електричних і гістохімічних характеристик латерального септума індукованих гострою алкогольною інтоксикацією, не викликає сумнівів як у науковому, теоретичному, так і у практичному аспектах.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова в рамках науково-дослідної роботи кафедри нормальної фізіології «Електрична активність та гістохімічна характеристика латерального септума при гострій алкогольній інтоксикації в експерименті» (номер державної реєстрації 0121U112773) у сертифікованій лабораторії експериментальної нейрофізіології.

В роботі були використані сучасні валідовані методи досліджень та аналізу даних. Отримані дані піддані необхідній обробці методами математичного статистичного аналізу у ліцензійному програмному пакеті з використанням непараметричних методів аналізу, отримані обґрунтовані результати та зроблені висновки, які логічно випливають з результатів дослідження та відповідають меті та завданням роботи.

Дисертаційне дослідження висвітлило і вирішило ряд аспектів участі латерального септума у реакції гострої алкогольної інтоксикації, серед яких і нова участь проблематика нейронного шуму у фізіологічних реакціях ЦНС на рівні латерального септума.

Публікації в журналах «Нейрофізіологія» та «Regulatory Mechanisms in Biosystems», в яких висвітлені результати, опубліковані в реферованих журналах класу А, які індексуються наукометричними базами Scopus і Web of Science.

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

Ціла низка результатів і висновків, які з них слідують були отримані вперше і мають високий ступінь наукової новизни. Вперше отримані характеристики локального польового потенціалу латерального септума та їх зміни під час гострої алкогольної інтоксикації, вперше для латерального септума описано зміни осциляторної активності і виявлено найбільшу активацію в області дельта, бета частот і в області ультрашвидких осциляцій. Також вперше була проаналізована динаміка нейронного шуму в області латерального септума при спонтанній активності і під час гострої інтоксикації етанолом. В роботі зафіксована рання реакція системи оксид азоту латерального септума.

Результати дисертаційного дослідження опубліковані в реферованих журналах, також були представлені у вигляді доповідей на фахових наукових конференціях в Україні, Італії та Польщі. Публікації повністю перекривають і вирішують завдання, що були поставлені в дисертаційному дослідженні. Були розроблені уточнення щодо функцій латерального септума і лабораторна робота, які були впроваджені в ряді профільних університетів і інститутів України.

Таким чином дисертаційне дослідження Чайковської Ольги Валеріївни виконане на високому науково-методичному і методологічному рівнях. Результати і положення дисертації, які виносяться на захист відповідають всім вимогам положення на здобуття наукового ступеню доктора філософії, є обґрунтованими та логічними, мають високий ступінь наукової новизни та практичне значення.

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

Обґрунтованість результатів дослідження, положень та висновків досліджень дисертаційної роботи Чайковської Ольги Валеріївни не

викликають жодних зауважень. Експериментальне дослідження виконано на щурах-самцях лінії Wistar, які були поділені на відповідні групи згідно логіки наукового дослідження і концепції мінімально достатньої кількості тварин, відповідно сучасних поглядів біоетики, щодо експериментальних досліджень. Отримані дані були оброблені адекватними математичними методами і проведений статистичний аналіз. Висновки дисертаційної роботи логічно витікають із отриманих результатів, а рекомендації базуються на висновках дослідження.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

В дисертаційній роботі проведені складні стереотаксичні операції, записані сигнали в позаклітинному відведенні з глибоких мозкових структур, був проведений контроль імплантації електродів. Дисертанткою проведений глибокий аналіз осциляторної активності і нейронного шуму. Здобувачка оволоділа методикою гістохімічного мапування нітритергічної системи мозку, гістологічними і мікроскопічними методиками. Також для роботи втілений біоінженіринговий проєкт модуля для запису біологічних сигналів. Здобувачка виконала статистичну обробку отриманих даних.

Поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні, а дисертантка оволоділа необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати і висновки проведеного дослідження суттєво доповнюють існуючу модель відповіді ЦНС на гостру алкогольну інтоксикацію і окреслюють латеральний септум, як важливу структуру у процесі формування залежності, роль якої ще має бути уточнена. Також доведено активну участь системи оксид азоту мозку у відповідь на гостру алкогольну інтоксикацію.

Результати досліджень використовуються в лекційних курсах, семінарах і лабораторних роботах кафедри нормальної фізіології, кафедри психіатрії, наркології та загальної і медичної психології ФПО, кафедри біологічної фізики і медичної апаратури ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України, кафедри фізіології з основами біоетики і біобезпеки ТНМУ ім. І. Горбачевського МОЗ України, інституту фізіології імені О.О. Богомольця.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота Чайковської Ольги Валеріївни викладена українською мовою на 149 сторінках (110 сторінок залікового машинописного тексту). Структура роботи відповідає вимогам МОН України та положенню про присудження ступеня доктора філософії. Вона структурована і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і символів, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу і узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Результати дослідження представлені у вигляді 35 рисунків і 6 таблиць.

Анотація у стислій формі представляє основні тези дисертаційного дослідження, наводить перелік публікацій, в яких викладені основні результати представлено дослідження. Анотація викладена українською і англійською мовами. У вступі визначено об'єкт і предмет дослідження, наведено актуальність вибраної теми, зазначені особисті внески дисертантки та інформацію про апробацію дисертації на профільних заходах.

У **розділі 1** «Огляд літератури» описано дані що стосуються проблематики алкогольної залежності, сучасний стан наявних терапевтичних можливостей, поточні підсумки досліджень, які стосуються латерального септума та як його участі у формуванні залежності в цілому, так і залучення у гостру інтоксикацію. Дисертанткою проаналізовано даний аспект на рівні

електрофізіологічних показників – осциляторної активності та її зміни під впливом алкоголю, нейронного шуму та зміни його динаміки під час патологій ЦНС та на фоні вживання психотропних речовин, а також участі системи нейронів, які продукують оксид азоту у формуванні залежності. Огляд літератури має логічну структуру, змістовний, містить огляди останніх досліджень в області даної тематики та свідчить про глибоке знання дисертанткою своєї наукової області.

В **розділі 2** «Матеріали і методи дослідження» чітко описано моделі гострої алкогольної інтоксикації і досліджувані групи тварин. Наведена інформація про розроблену за участі дисертантки систему для позаклітинної реєстрації активності латерального септума, яка була використана у експериментах. В розділі описуються всі етапи цифрової обробки сигналу, аналізу даних та статистичних методів, які були використані для отримання спектрів локального польового потенціалу, підрахунку потужності досліджуваних спектральних смуг і підсмуг, моделювання поведінки нейронного шуму. Для оцінки гістохімічної активності системи оксид азоту латерального септума була використана валідована методика забарвлення зразків та чітко прописані методи статистичної обробки результатів.

Розділ 3 присвячений дослідженню осциляторної активності в області латерального септума і аналізу локального польового потенціалу для базової активності і активності, індукованої етанолом. У розділі проаналізовані спектри локального польового потенціалу, обраховані потужності частотних підсмуг і смуг. Доведено, що гостра алкогольна інтоксикація найбільш виразно змінює осциляторну активність в зоні латерального септума для дельта, бета частотних смуг та для області ультрашвидких осциляцій.

У **розділі 4** проаналізовані зміни нейронного шуму для області латерального септума. Встановлено, що на фоні гострої алкогольної інтоксикації нейронний шум в зоні латерального септума наростає, що підтверджується даними інших авторів для інших психотропних речовин. Щодо зміни шуму по конкретним частотним смугам, то його зниження

фіксувалося для дельта і бета частотних областей, а наростання для дельта частотної смуги та області ультрашвидких осциляцій.

Розділ 5 містить детальний опис, як гостра алкогольна інтоксикація змінює активність оксид азоту-продукуючих нейронів в зоні латерального септума. Було виявлено, що етанол індукує активацію синтази оксид азоту у нейронах з діаметром тіл малого-середнього розміру. Було показано блокаду цього ефекту інгібітором нейрональної синтази оксид азоту.

В **розділі 6** дисертантка узагальнює результати дослідження, проводить їх порівняння з даними інших авторів, які працюють у даному напрямку досліджень. Розділ є аргументованим і логічно викладеним. На основі отриманих результатів запропонована модель участі латерального септума у схему формування залежності, яка включає стадію гострої алкогольної інтоксикації з іншими відомими структурами.

Висновки повністю відповідають отриманим результатам, завданням та меті дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел складається з 242 посилань на реферовані джерела в вітчизняних і міжнародних виданнях, наукові огляди та керівництва.

Таким чином дисертація Чайковської Ольги Валеріївни відповідає існуючим вимогам та є завершеною науковою працею, результати якої вирішують актуальну наукову задачу нейрофізіології, мають теоретичне і практичне значення.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати дисертаційного дослідження Чайковської Ольги Валеріївни щодо участі латерального септума в реакції ЦНС на гостру алкогольну інтоксикацію рекомендується для використання у діяльності навчальних кафедр медичних навчальних закладів, в науково-дослідницьких розробках наукових установ, дослідниками при написанні статей та монографій, плануванні досліджень по даному напрямку.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Принципових зауважень щодо оформлення і змісту дисертаційної роботи, а також щодо отриманих результатів не має. В процесі рецензування виявлені наступні зауваження, які не впливають на позитивну оцінку дослідження:

1. Механічні описки і деякі невідповідності сучасним правилам правопису.
2. В тексті наявні англiцизми.
3. Для рис. 5.1 слід було б додати лінії масштабу, як це зроблено для рис. 5.2-5.4.

В порядку наукової дискусії прошу дисертантку відповісти на наступні питання:

1. Чому була вибрана модель гострої алкогольної інтоксикації, а не хронічної залежності?
2. Якими методами був обрахований спектрально-часовий аналіз локально-польового потенціалу.
3. Чи відомі зміни локального польового потенціалу для інших мозкових структур у відповідь на гостру алкогольну інтоксикацію.

Відсутність порушень академічної доброчесності

Перевірка дисертаційної роботи на подібність тексту програмним засобом «Strikeplagiarism» виявила високий ступінь оригінальності роботи – 98,4%. Порушень авторкою правил академічної доброчесності не виявлено. Дисертаційна робота Чайковської Ольги Валеріївни є оригінальною, самостійно виконаною науковою працею.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційне дослідження Чайковської Ольги Валеріївни «Електрична активність та гістохімічна характеристика латерального септума при гострій алкогольній інтоксикації в експерименті», представлена на здобуття ступеня

доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною завершеною науковою працею, що містить новітні наукові положення, що обґрунтовані отриманими результатами, які розв'язують важливу наукову задачу медицини – на підставі дослідження електричних і гістохімічних змін оцінити реакцію латерального септума головного мозку на гостру алкогольну інтоксикацію. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. №40 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 заслуговує присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фізіології Одеського національного медичного університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор,

заслужений винахідник України,

заслужений діяч науки і техніки України

Олексій ШАНДРА

Підпис професора Олексія Шандри

ЗАСВІДЧУЮ

Виконаний секретар, д.м.н.



Петро АНТОМЕНКО

27.04.2022р