

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертацію Чайковської Ольги Валеріївни «Електрична активність та гістохімічна характеристика латерального септума при гострій алкогольній інтоксикації в експерименті», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену 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. Актуальність теми дисертації.** Проблема алкогольної залежності є однією з важливих проблем в Україні і у світі. Алкоголь виступає основним фактором ризику понад 200 патологій та призводить до інвалідності і передчасної смерті, складає вагомую частку тягаря хвороб. Дослідження ефектів алкоголю на різні структури мозку є актуальною проблемою сучасної нейронауки, яка спрямована на пошук шляхів вирішення більш глобальної проблеми – виявлення механізмів формування залежності та пошуку дієвої терапії. В цьому контексті, латеральний септум – ділянка мозку, яка тісно пов'язана з іншими зонами, які беруть участь у реакціях на психотропні речовини. При цьому даних відносно залучення латерального септума у стадію гострої алкогольної інтоксикації не достатньо, зважаючи на його зв'язки зі структурами мозку, які задіяні у формуванні алкогольної залежності.

У складну реакцію мозку на гостру алкогольну інтоксикацію також залучено багато медіаторних систем, і поряд з добре описаними системами класичних медіаторів у процесі беруть участь і так звані нейромодулятори, одним із яких є оксид азоту. Досліджень щодо реакції системи NO-продукуючих нейронів латерального септума не проводилось. В даній дисертаційній роботі піднімається питання відповіді латерального септума на

гостру алкогольну інтоксикацію на рівні його електричної активності, а також активності системи оксид азоту.

**2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.** Текст дисертації викладений на високому рівні наукового письма і в логічному порядку. В дослідженні були проставлені зрозумілі цілі і задачі, які направлені на дослідження аспектів реакції латерального септума на гостру алкогольну інтоксикацію шляхом запису і аналізу локального польового потенціалу, нейронного шуму та дослідження NO-продукуючих нейронів. Для кожної із задач було реалізовано адекватні дизайни досліджень – модель гострої алкогольної інтоксикації, підбір експериментальних груп тварин, процес збору і аналізу експериментальних даних. Отримані результати оформлені у зрозумілий спосіб з вказанням статистичних методів обробки, статистичних достовірностей. На основі отриманих результатів проведено синтез даних, побудована модель активації ряду структур центральної нервової системи у відповідь на алкогольну інтоксикацію. З результатів дослідження випливає декілька гіпотез, які можуть бути задачами для продовження досліджень в даному полі.

Кожен з розділів власних досліджень підкріплений публікаціями в моноавторстві дисертантки та з колективом авторів, де чітко визначений вклад здобувачки – збір експериментальних даних, обробка, написання статей. Всього опубліковано 9 наукових праць, з яких 4 є самостійними. Результати дослідження опубліковані в рецензованих журналах високого рівня. Результати роботи були представлені і продискутовані на українських і міжнародних конференціях, наукових школах і з'їздах.

Науковий рівень даної дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій відповідає високим критеріям ступеня доктора філософії.

**3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.** Результати дисертаційного дослідження несуть наукову новизну щодо спектральних характеристик локального польового

потенціалу латерального септума та їх змін під впливом гострої алкогольної інтоксикації. Вперше записаний нейронний шум в області латерального септума та проаналізовано його зміна під впливом гострої алкогольної інтоксикації як у широкому спектрі частот, так і для відповідних частотних смуг. Вперше встановлені достовірні відмінності між спонтанною активністю та для активності під час інтоксикації етанолом. Вперше показано гістохімічним методом реакцію NOS-позитивних нейронів латерального септума на гостру алкогольну інтоксикацію та блокаду нейронної NO-синтази.

Отримані дані вперше інтегровано доводять участь досліджуваної ділянки мозку у ранній реакції на гостру алкогольну інтоксикацію.

**4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Ретельне вивчення матеріалів дисертації Чайковської О.В., поданої на захист та її публікацій дає підстави стверджувати, що отримані результати, висновки, сформульовані положення базуються на достатньому експериментально підтверженому матеріалі. Достовірність базується на різноплановому і повному аналізі даних з використанням відповідних задачам і даним статистичних методів.

Для досягнення поставленої мети і розв'язання поставлених задач авторка розробила адекватні дизайни досліджень, моделі і експериментальні групи. В дослідженнях використовувались складні стереотаксичні операції і сучасні методи досліджень – електрофізіологічні, гістохімічні, мікроскопічні, математичні і статистичні. Дослідження ґрунтується на перевірених методиках та підходах, підтверджених публікаціями інших наукових груп, має сильну методологічну основу та не викликає сумнівів. Отримані висновки відображають задачі дисертаційного дослідження, мають наукове, теоретичне та практичне значення. Розділи, що містять результати власних досліджень і базованих на них положень закінчуються висновками, що лаконічно передають суть розділів.

**5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.** Чайковська О.В. показала високий рівень наукового підходу до поставлених задач, глибоке розуміння

проблематики, спроможність самостійно планувати та вирішувати наукові задачі. Дисертанткою було опановано хірургію експериментальних тварин, методи позаклітинної реєстрації потенціалів, цифрову обробку отриманих даних, методи розрахунків спектральних характеристик сигналів і характеристик нейронного шуму, методикку гістохімічного забарвлення NO-синтазних нейронів, мікроскопію і статистичний аналіз даних.

На основі даних проведеного дослідження Чайковською О.В. було написано і подано до друку наукові статті у рецензовані журнали, а також захист і презентацію результатів на профільних спеціалізованих наукових заходах. На основі вищевикладеного вважаю, що Чайковська О.В. оволоділа методикою наукової діяльності в об'ємі достатньому для ступеня доктора філософії і є самостійною дослідницею.

#### **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Дисертаційна робота є частиною науково-дослідницької роботи кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України «Електрична активність та гістохімічна характеристика латерального септума при гострій алкогольній інтоксикації в експерименті», номер державної реєстрації 0121U112773. Дисертантка є основним виконавцем вищезазначеної теми.

У науковій роботі представлено розв'язання та науково-теоретичний аналіз задачі медичної нейрофізіології – залучення латерального септума у реакцію на гостру алкогольну інтоксикацію.

У роботі за допомогою методик дослідження електричної і гістохімічної активності латерального септума встановлено факт активації досліджуваної ділянки мозку, як на локальному рівні, так і в комплексі з іншими ділянками мозку – встановлено зміну потужності як для низькочастотних осциляцій, так і для високочастотних смуг. Оригінальним в даній роботі є виділення нейронного шуму та зафіксована реакція на алкогольну інтоксикацію, яка проявилася в зростання нейронного шуму у відповідь на введення алкоголю. На морфологічному рівні доведено участь NO-синтезуючих нейронів латерального

септума на гостру алкогольну інтоксикацію, а також описано реакцію на блокаду нейронної NO-синтази.

Практична значимість даного дослідження полягає в доповненні існуючих теорій про реакцію нервової системи для рівня латерального септума та включення його в ряд з іншими ділянками мозку в центральну реакцію на алкоголь. Отримані результати дозволяють розглядати латеральний септум в цілому і систему NO-синтезуючих клітин, як точку прикладення зусиль для дослідження і розв'язання проблеми формування алкогольної залежності.

**7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.** Рукопис дисертаційної роботи написаний відповідно до вимог, які регулюють написання дисертацій, має відповідну структуру. Рукопис представлений за класичною структурою, викладений на 149 сторінках друкованого тексту. Основні розділи дисертації представлені у вигляді анотації, вступу, огляду літератури, загальної методики і матеріалів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, бібліографії та додатків. Бібліографія складається з 242 джерел. Дисертаційна робота має достатньо ілюстрованого матеріалу для пояснення і візуалізації отриманих результатів.

Анотація складається зі стислого переказу основних пунктів дисертаційного дослідження.

У вступі описано актуальність досліджуваної проблеми, вказано зв'язок з іншими дослідницькими темами, сформульовану мету і задачу дослідження, наведено публікації, в яких викладено результати дослідження з вказанням вкладу дисертантки.

Огляд літератури написаний кваліфіковано. Він складається з основних фактів, які є підґрунтям досліджуваної проблем, описує поточний стан досліджень на основі аналізу статей інших дослідницьких груп та дає інформацію про сучасні методологічні підходи розв'язання поставленої наукової задачі.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» авторка вичерпно викладає і обґрунтовує методику і дизайн досліджень, методи обробки даних, статистичні

тести. Дано даний детальний опис і обґрунтування використаних моделей та експериментальних груп тварин. Описані сучасні методи дослідження, які були використані здобувачкою.

У розділі 3 «Особливості локального польового потенціалу латерального септума під час гострої алкогольної інтоксикації» було проаналізовано спектральні характеристики локального польового потенціалу латерального септума, проведений порівняльний аналіз спектрів, аналіз зміни потужностей осциляторної активності для гострої алкогольної інтоксикації, а також частотно-часовий аналіз. Виявлено, що найбільші зміни стосувалися дельта та бета частотних смуг, що доводить участь латерального септума у реакції на гостру алкогольну інтоксикацію в загальних координаційних процесах і як окремої структури.

Розділ 4 «Особливості аритмічної активності латерального септума під час гострої алкогольної інтоксикації» описує зміни нейронного шуму латерального септума. В роботі використано сучасні алгоритми виділення аритмічної активності та методику оцінки поведінки нейронного шуму. Було показано, що аритмічна активність латерального септума змінюється під впливом етанолу і нейронний шум достовірно збільшується на фоні гострої інтоксикації етанолом. Мали місце різні ефекти гострої алкогольної інтоксикації для різних частотних смуг, де спостерігалось зниження нейронного шуму для низькочастотних смуг і збільшення для високочастотних. Ефект гострої алкогольної інтоксикації на аритмічну активність латерального септума був описаний вперше.

Розділ 5 «Гістохімічні характеристики NO-синтазної системи латерального септума на фоні гострої алкогольної інтоксикації та при блокаді» дає оцінку впливу гострої алкогольної інтоксикації на стан NOS в нейронах латерального септума, а також досліджує вплив селективного блокатора нейрональної NOS на фоні гострої алкогольної інтоксикації. За результатами проведених досліджень виявлено, що гостра інтоксикація активує NOS в нейронах латерального септума середнього розміру. При цьому алкогольна інтоксикація не змінює фонову активність NOS в нейронах великого розміру.

Також було показано, що блокада селективним блокатором 7-нітроіндазолом усунула ефект гострої алкоголізації на експресію NOS в клітинах середнього розміру.

Опис отриманих власних результатів сумується в розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», в якому авторка дискутує і порівнює отримані дані з наявними концепціями і гіпотезами, що стосуються механізмів впливу гострої алкогольної інтоксикації на досліджувані електричні і гістохімічні параметри мозкової діяльності. Розділ написаний чітко і кваліфіковано.

Висновки логічно витікають з результатів і їх узагальнення, сформульовані коротко, містять вичерпну і найбільш суттєву інформацію, отриману в процесі дослідження.

**8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.** У практичній площині дане дослідження знайде застосування по наступних напрямках:

1. Запропонована дисертанткою система використана для лабораторного практикуму з курсу нейрофізіології в медичних вищих навчальних закладах.
2. Отримані дані, щодо участі латерального септума в реакції гострої алкоголізації застосовані у навчальних курсах з нормальної фізіології, психології та психіатрії вищих медичних навчальних і дослідницьких закладів.
3. Розроблена система запису електричної активності мозку та методики обробки сигналу можуть бути використані для подальших досліджень, оформлення патенту на винахід і запропонована для досліджень схожого профілю.

**9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.** Зауваження щодо оформлення і змісту дисертації не є принциповими і не впливають на загальну оцінку роботи:

1. Наявні незначні граматичні і пунктуаційні помилки в тексті дисертації.

2. Не дуже вдалою є назва роботи, «характеристики системи оксиду азоту» краще відображає суть роботи, ніж «гістохімічні характеристики».

Під час наукової дискусії хотілося би почути думку дисертанта з таких питань:

1. Згідно даних літератури, уточніть будь-ласка, які на сьогоднішній день існують інші дані щодо участі системи оксиду азоту мозку у стадії гострої алкогольної інтоксикації?
2. Чому була обрана саме така модель гострої алкогольної інтоксикації?
3. Чи могли би Ви пояснити механізми формування нейронного шуму?

#### **10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Під час ознайомлення з матеріалами дисертації та аналізу наукових публікацій здобувача фактів академічного плагіату не виявлено. Тестування оригінальності авторського тексту дисертаційної роботи було проведено за допомогою сервісу Strike Plagiarism, було визначило високий рівень оригінальності – 90%. Наявності порушень академічної доброчесності в дисертаційному дослідженні Чайковської Ольги Валеріївни не виявлено.

#### **11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Кваліфікаційна робота Чайковської Ольги Валеріївни подана на здобуття ступеня доктора філософії «Електрична активність та гістохімічна характеристика латерального септума при гострій алкогольній інтоксикації в експерименті», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною науковою працею, що вирішує актуальну експериментальну задачу, по результатам якої написані і опубліковані статті в реферованих журналах. Робота була представлена на наукових конференціях і наукових школах.

Робота за науковим рівнем, рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, новизною отриманих результатів відповідає всім вимогам, що відповідають наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. № 40 та 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 січня 2022 р. №44, а її авторка – Чайковська Ольга Валеріївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент,  
завідувач кафедри медичної біології та генетики  
Буковинського державного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор

Роман БУЛИК

26.04.2022 р.

Підпис	<i>Булика Р</i>
засвідчую:	
Начальник відділу кадрів	
Буковинського державного медичного університету	



*Ольга Валеріївна Чайковська*