



ВІДГУК

рецензента кандидата медичних наук

МИКИТЕНКА АНДРІЯ ОЛЕГОВИЧА,

**доцента кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського
державного медичного університету, на дисертаційну роботу**

ВОЛКОВОЇ ОКСАНИ АНАТОЛІЇВНИ

**«NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних розладів
головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов
ліпополісахарид-ідукованої системної запальної відповіді», представлену
до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду Полтавського державного
медичного університету, що утворена згідно наказу № 231 від 08 травня
2025 року для розгляду на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я»,
за спеціальністю 222 – «Медицина»**

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

Фундаментальним аспектом фізіології ссавців є природний 24-годинний цикл. Циркадні ритми є ендогенними за походженням, що контролюються зоровим аналізатором, епіфізом та супрахіазматичним ядром гіпоталамуса і представляють собою біологічний годинник організму, який може зазнавати змін з боку зовнішніх подразників. Порушення біоритмів організму – десинхронози, проявляються розбіжностями раніше синхронізованих внутрішньо- або міжсистемних ритмів. Супрахіазматичне ядро є головним циркадним водієм ритму у ссавців, що виробляє широкий спектр нейромедіаторів і нейромодуляторів. Ключову роль у регуляції циркадних ритмів виконує мелатонін, який впливає на багато функцій, включаючи хронобіотичну, антиоксидантну та нейропротекторну, має протизапальну дію та зменшує пошкодження, спричинені оксидативним стресом. Окрім мелатоніну, глюкокортикоїди також беруть участь у регуляції циркадних ритмів і модуляції захисної реакції. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь є основною нейроендокринною віссю, яка регулює гомеостаз ссавців. Порушення



1132264024088671

глюкокортикоїдних ритмів пов'язане з розвитком захворювань як у гризунів, так і у людини. Взаємодія між наднирковими залозами та епіфізом за умов запалення вказує на те, що кортикостерон посилює нічний синтез мелатоніну шляхом зниження активності NF-κB, фактора транскрипції, який модулює експресію ключових ферментів синтезу мелатоніну. Встановлено, що експресія 70 із 84 генів, які беруть участь у захисних, адаптаційних реакціях організму, значно знижується з настанням ночі, що підтверджує тісний зв'язок між гормонами стресу та циркадними системами.

Експериментальні дані вказують на те, що десинхроноз призводить до дисфункції епіфіза, що, у свою чергу може змінювати системну запальну відповідь та стимулює розвиток пухлин на моделях лабораторних тварин.

Десинхроноз є одним з аспектів патології хронічної алкогольної інтоксикації. Хронобіологічні ефекти етанолу пов'язані з пригніченням мелатоніну, запалення та стресу. Встановлено, що токсичність алкоголю модулюється циркадним ритмом мелатоніну. Також, встановлено зв'язок між алкоголізмом і десинхронозом.

Відомо, що глутамат натрію і серотонін впливають на розвиток системної запальної відповіді проте невідомо як змінюється системна запальна відповідь організму в умовах десинхронозу за умов впливу алкоголю, глутамату натрію і флуоксетину. Встановлення ролі транскрипційного фактора NF-κB у механізмах метаболічних і функціональних розладів великих півкуль головного мозку за умов поєднання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та десинхронозу дасть змогу виявити нові мішені для терапевтичного лікування розладів сну та синдрому системної запальної відповіді.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів.



1132264024088671

Дисертаційна робота виконана на достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних експериментальних, біохімічних, функціональних і математико-статистичних методів.

Експерименти виконані на 161 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г. Тварин утримували в умовах віварію згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету протокол № 235 від 20.02.2025 року порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено. Тварин декапітували під тіопенталовою анестезією.

Здобувачкою представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень. Методики експериментальних, біохімічних і функціональних досліджень, що описані в роботі, можуть бути відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Проведено в повному обсязі статистичне опрацювання даних.

Дисертацію побудовано за класичною схемою, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 159 літературних джерел, 3-х додатків.

Характеристика змісту роботи. Анотація оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, наведено список праць, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації.

Огляд літератури, викладений на 19 сторінках тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. У цьому розділі висвітлено сучасні уявлення про вплив транскрипційного фактора NF-κB на патогенез метаболічних та функціональних порушень головного мозку за умов десинхронозу на тлі системної запальної відповіді. Представлені сучасні уявлення про



функціонально-метаболичні розлади головного мозку за умов десинхронозу.

Ознайомившись з цим розділом можна зробити висновок, що здобувачка здатна кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел щодо свого наукового напрямку. У висновку до розділу виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Таким чином, здобувачка виявила свою ґрунтовну обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота.

Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Розділ 2 (матеріали і методи досліджень) викладено у повному обсязі. Результати наукових досліджень підлягали статистичному аналізу.

Розділ 3 присвячений вивченню вільнорадикальних процесів, ферментативної антиоксидантної системи і роботі циклу оксида азота у великих півкулях головного мозку щурів за умов системної запальної відповіді на тлі десинхронозу.

Розділ 4 висвітлює результати впливу глутамату натрію, флуоксетину і 40% розчину етанолу на перебіг вільнорадикальних процесів та роботу NO-ергічної системи у великих півкулях головного мозку щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді на тлі гострого десинхронозу.

В розділі 5 представлені результати впливу інгібітора активації NF-κB, піролідіндітіокарбамату амонію, в комбінації з глутаматом натрію, флуоксетином і 40% розчином етанолу на процеси вільнорадикального окислення та цикл оксиду азота у великих півкулях головного мозку щурів за умов системної запальної відповіді на тлі десинхронозу.

Розділ 6 містить результати оцінки неврологічного дефіциту, тесту «відкрите поле» і порушень функціональних проб за умов впливу модуляторів глутамату натрію, флуоксетину, 40% розчину етанолу на тлі впливу інгібітора активації NF-κB, поєднаної системної запальної відповіді і гострого десинхронозу.



У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професійний аналіз отриманих результатів представлених в попередніх розділах роботи та пояснення змін прооксидантно/антиоксидантного балансу, NO-ергічної системи за умов впливу інгібітора активації NF-κB, піролідіндітіокарбамату амонію, в комбінації з глутаматом натрію, флуоксетином і 40% розчином етанолу у великих півкулях головного мозку щурів за умов системної запальної відповіді на тлі десинхронозу. Обговорення результатів дозволило здобувачці оцінити зміни неврологічного дефіциту і функціональних проб та підсумувати, що проведені дослідження вирішили основні завдання дисертації.

Вважаю, що отримані в роботі наукові дані обґрунтовані, мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені.

Новизна дослідження та одержаних наукових результатів. Показано вперше, що десинхроноз на тлі системної запальної відповіді призводить до функціональних порушень та оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах великих півкуль головного мозку щурів.

Вперше були з’ясовані закономірності впливу модуляторів десинхронозу на метаболічні та функціональні розлади головного мозку за умов системної запальної відповіді та встановлена роль транскрипційного фактора NF-κB у цих процесах. Введення глутамату натрію за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронозу викликає функціональні розлади (атаксію, порушення поведінки) та посилює ушкодження від оксидативно-нітрозативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів. Доведено, що флуоксетин за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронозу покращує результати функціональних проб та поведінкових реакцій, попереджає розвиток оксидативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів, проте посилює нітрозативний стрес. Вперше виявлено, що 40% розчин етанолу за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронозу має виражений негативний вплив на поведінкові реакції і функціональні проби, проте зменшує інтенсивність оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах великих півкуль головного мозку.



1132264024088671

Вперше виявлено, що блокування транскрипційного фактора NF-κB за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронізму посилює оксидативно-нітрозативний стрес. Глутамат натрію і 40% розчин етанолу за умов блокування транскрипційного фактора NF-κB зменшують інтенсивність вільнорадикальних процесів і активують ферментативний антиоксидантний захист. Введення флуоксетину за умов блокування транскрипційного фактора NF-κB посилює інтенсивність оксидативного стресу і знижує нітрозативний стрес в тканинах великих півкуль головного мозку щурів. Також вперше виявлено покращення функціональних проб та поведінкових реакцій при дії глутамату натрію за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронізму і блокування транскрипційного фактора NF-κB та їх погіршення при дії флуоксетину за вказаних умов.

Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.

Одержані результати досліджень можуть бути використані для розробки нових патогенетичних підходів у терапії десинхронізмів на тлі системної запальної відповіді.

Отримані дані свідчать про негативний вплив глутамату натрію на біохімічні процеси в тканинах головного мозку та функціональний стан нервової системи, особливо в осіб з хронічним запаленням та можливими порушеннями світлового режиму. Застосування інгібітора транскрипційного фактора NF-κB за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронізму може бути потенційним засобом для корекції метаболічних та функціональних змін.

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН



1132264024088671

України, на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 10 друкованих праць, з яких 3 статті у фахових журналах України категорії Б, 1 стаття у фаховому журналі України категорії А, що реферуються міжнародною наукометричною базою *Scopus* (Q4). Окрім того, опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, оформлено 1 технологію.

3. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації. Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки:

1. Для оцінки впливу модуляторів в роботі не вистачає груп контролю, а саме: «Глутамат натрію», «флуоксетин», «40% розчин етанолу», «Глутамат натрію+десинхроноз», «флуоксетин+десинхроноз», «40% розчин етанолу+десинхроноз», «Глутамат натрію+синдром системної запальної відповіді», «Флуоксетин+синдром системної запальної відповіді», «40% розчин етанолу+синдром системної запальної відповіді».

2. Для підтвердження моделі гострого десинхронозу не вистачає оцінки змін біогенних амінів та гормонів (мелатоніну, кортикостерону чи вазопресину).

3. Для підтвердження моделі синдрому системної запальної відповіді не вистачає оцінки маркерів системної запальної відповіді.

4. У роботі в якості активатора транскрипції генів *Per* використовують глутамат натрію, що на мій погляд, недостатньо обґрунтовано і посилення на модель за якою вводили цей препарат спричиняє зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів, а не активацію генів *Per*.

5. Зустрічаються поодинокі не зовсім вдалі вирази, граматичні та стилістичні помилки.

Зазначені недоліки та зауваження не стосуються змісту дисертації по суті та ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.



1132264024088671

У порядку дискусії хотілося би почути від авторки пояснення на такі питання:

1. Які біохімічні механізми забезпечують покращення показників оксидативно-нітрозативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів за умов застосування 40% розчину етанолу на тлі поєднаного впливу системної запальної відповіді та гострого десинхронозу?

2. Чому на Вашу думку знижується продукція оксиду азота за умов моделювання гострого десинхронозу, синдрому системної запальної відповіді та їх комбінації у великих півкулях головного мозку?

4. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Волкової Оксани Анатоліївни на тему: «NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних порушень головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов ліпополісахарид-ідукованої системної запальної відповіді» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачкою досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медичної науки, а саме з'ясування ролі транскрипційного фактору NF-κB у великих півкулях головного мозку щурів за умов модуляції глутаматом натрію, флуоксетином і 40% розчином етанолу системної запальної відповіді на тлі гострого десинхронозу.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувачка набула достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у галузі дослідницької діяльності, оволоділа методологією наукової та педагогічної діяльності, здійснила власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам Порядку



1132264024088671

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 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» а Волкова Оксана Анатоліївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

доцент закладу вищої освіти
кафедри біологічної та біоорганічної хімії
Полтавського державного медичного університету,
кандидат медичних наук

А.О. Микитенко

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



1132264024088671



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Микитенко Андрій Олегович 3197314310;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3197314310;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF97040000002E2F3A0183C23603;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 12:48 10.06.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 12:48 10.06.2025;