

ВІДГУК

офіційного опонента Вастьянова Руслана Сергійовича, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В.Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України, на дисертаційну роботу аспірантки очної (денної) форми навчання кафедри патофізіології Волкової Оксани Анатоліївни на тему «NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних розладів головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», подану в разову спеціалізовану вчену раду, створену згідно з наказом ректора Полтавського державного медичного університету №231 від 08.05.2025 року на підставі рішення Вченої ради Полтавського державного медичного університету від 07 травня 2025 року (протокол №8) з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження. У сучасних умовах глобального зростання частоти неврологічних захворювань, серед яких особливе місце посідають когнітивні розлади, судинна патологія головного мозку та нейродегенеративні ураження, зростає потреба у вивченні механізмів їх розвитку. Зміни ритмів «світло–темрява» на тлі хронічного стресу, зловживання алкоголем, неправильного харчування, а також професійної діяльності з порушенням режиму сну-бодрості, дедалі частіше стають вагомим патогенним фактором, що провокує розвиток метаболічної та функціональної дезінтеграції в структурах головного мозку.

Особливе значення набуває дослідження взаємозв'язку між порушенням циркадіанних ритмів та активацією імунної відповіді, зокрема системної запальної відповіді (СЗВ), що є однією з ключових ланок патогенезу широкого спектра захворювань цивілізації – від метаболічного синдрому до нейродегенерації. У цьому контексті актуальним є вивчення ролі сигнальних молекулярних шляхів, зокрема транскрипційного фактора NF-κB, який

виступає центральним медіатором запальної реакції та оксидативного стресу.

Таким чином, тема дисертації є своєчасною, високозначущою як у теоретичному аспекті – для розуміння патофізіології нервової системи, так і в прикладному – для пошуку нових підходів до корекції наслідків стресогенних та запальних ушкоджень головного мозку.

2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми Полтавського державного медичного університету «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувачка є співвиконавицею НДР. Тема дисертації відповідає пріоритетним тематичним напрямкам наукових досліджень і науково-технічних розробок з урахуванням потреб періоду воєнного стану та відновлення України від наслідків війни, згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 9 травня 2023 р. № 463 (етіологія, патогенез, лікування, профілактика неінфекційних хвороб).

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність.

Наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації О.А. Волкової, є достатньо обґрунтованими та мають високу вірогідність. Це забезпечено комплексним використанням сучасних експериментальних, біохімічних, функціональних і математико-статистичних методів дослідження, які адекватно відповідають поставленим цілям та завданням. Експериментальна частина роботи представлена чітко структурованими серіями дослідів з використанням валідної моделі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді в поєднанні з експериментальним десинхронозом, що забезпечує достовірність отриманих результатів. Усі етапи дослідження здійснені з дотриманням норм біоетичної експертизи, що підтверджено позитивним рішенням комісії з етичних питань

та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 235 від 20.02.2025 р.).

Авторка застосувала належні статистичні методи обробки даних, що дозволило встановити значущість виявлених змін із високим рівнем достовірності. Кожен з аналітичних висновків базується на кількісних показниках, отриманих у порівняльних групах, що виключає можливість випадкових або спотворених інтерпретацій. Окрім цього, результати дослідження узгоджуються з сучасними уявленнями про патогенез церебральної дисфункції та доповнюють їх новими фактами, зокрема щодо участі NF-κB у регуляції оксидативно-нітрозативного гомеостазу та поведінкових реакцій.

Наукові рекомендації сформульовані логічно, спираючись на отримані результати, і мають практичну спрямованість, зокрема щодо потенційного використання фармакологічної корекції неврологічних розладів. Таким чином, наукові положення та висновки дисертації є логічно послідовними, статистично обґрунтованими та вірогідними, що свідчить про високий науково-методичний рівень виконаної роботи..

4. Новизна дослідження та отриманих результатів. Дисертаційне дослідження Волкової Оксани Анатоліївни вирізняється високим ступенем наукової новизни, що проявляється у вперше з'ясованих закономірностях патогенезу метаболічних та функціональних порушень головного мозку в умовах порушення світлового режиму та системної запальної відповіді, з урахуванням ролі транскрипційного фактора NF-κB. Авторкою вперше доведено, що саме поєднаний вплив десинхронозу й ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді призводить до більш вираженого оксидативно-нітрозативного стресу, ніж дія кожного фактора окремо, що супроводжується зниженням активності антиоксидантної системи, дисфункцією NO-синтазної системи та розвитком неврологічного дефіциту.

Новизна дослідження також полягає у вперше отриманих даних щодо

дії поширених екзогенних модифікаторів циркадіанного осцилятора – глутамату натрію, флуоксетину та етанолу – на метаболізм головного мозку за умов хронодеструкції й запалення. Встановлено, що ці речовини мають неоднозначний вплив на рівень вільнорадикальних процесів, активність антиоксидантних ферментів, NO-синтаз, а також на неврологічний статус експериментальних тварин. Особливо значущим є з'ясування того, що блокада NF-κB модифікує ці ефекти – як із посиленням, так і з послабленням проявів оксидативно-нітрозативного стресу, залежно від поєднання чинників.

Таким чином, отримані результати істотно доповнюють сучасні уявлення про механізми порушення нейрометаболічної рівноваги, відкривають нові підходи до фармакокорекції неврологічних порушень і мають важливе значення для фундаментальної та прикладної нейрофізіології.

5. Практичне значення результатів дисертаційного дослідження Волкової Оксани Анатоліївни полягає у розширенні можливостей для патогенетично обґрунтованої профілактики та корекції метаболічних і функціональних порушень головного мозку, що виникають внаслідок порушення циркадіанних ритмів у поєднанні із системною запальною відповіддю. Практична цінність також полягає в обґрунтуванні доцільності контролю за режимом «світло–темрява» у пацієнтів із підвищеним ризиком неврологічної дисфункції, зокрема в умовах хронічного стресу, запалення, прийому потенційно нейротропних речовин. Окрему значущість має демонстрація захисних і шкідливих ефектів флуоксетину, глутамату натрію та етанолу залежно від умов дії – ці результати можуть бути використані при оцінці нейропсихотропної безпеки препаратів і харчових добавок.

Практична значущість підтверджена реєстрацією технології експериментального моделювання гострого десинхронозу, що свідчить про завершеність, репрезентативність і інноваційний потенціал представленого дослідження.

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

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. Результати дисертаційного дослідження були апробовані на XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2022), Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 2022), V науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 2022), VI та VII науково-практичних інтернет-конференціях з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 2023, 2024), а також на XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2024).

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 11 друкованих праць, з яких 3 статті – у фахових журналах України категорії Б, 1 стаття – у фаховому журналі України категорії А, що реферується міжнародною наукометричною базою Scopus. Окрім того, опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій, оформлено 1 технологію.

7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі. У дисертаційній роботі Волкової Оксани Анатоліївни не виявлено фактів академічного плагіату, фальсифікації даних чи інших порушень академічної доброчесності, які могли б викликати сумнів щодо самостійності проведеного ним наукового дослідження. Робота вирізняється

оригінальністю викладу, а всі використані джерела належним чином процитовані та відображені в переліку літератури.

8. Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Рукопис дисертації Волкової Оксани Анатоліївни відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України №40 від 12.01.2017 року зі змінами, внесеними наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019. Дисертація викладена державною мовою на 160 сторінках комп'ютерного набору, містить 42 рисунка та 28 таблиць. Структура роботи містить анотацію, вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів і методів дослідження, 4 розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, список використаних джерел, що налічує 161 джерело (27 кирилицею та 134 латиницею), додатки.

Зміст дисертації викладено послідовно, кожен розділ органічно продовжує попередній та логічно підводить до загальних висновків. Обсяг дисертації є достатнім для повного розкриття теми.

Вступ обґрунтовує актуальність теми, визначає мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, а також новизну й практичну значущість отриманих результатів. Огляд літератури всебічно охоплює сучасний стан проблеми, демонструє глибоке занурення авторки в тематику дослідження та наукову ерудицію.

Матеріали і методи дослідження описані детально та прозоро, що забезпечує можливість повторення експерименту. Основні розділи викладені чітко, з логічною побудовою результатів і їх глибоким аналізом. Результати подано з використанням наочних таблиць і діаграм, які є інформативними та адекватно ілюструють досліджувані процеси.

Мова викладу наукова, граматично грамотна, стиль – академічний і послідовний. У тексті відсутні логічні або фактологічні суперечності. Список використаних джерел є об'ємним, охоплює вітчизняні та зарубіжні наукові праці, що свідчить про добру обізнаність здобувачки з актуальними

науковими публікаціями.

У цілому, структура, зміст і форма виконання дисертаційної роботи відповідають чинним вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а сама робота свідчить про високий рівень наукової зрілості авторки.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення. Дисертаційна робота Волкової Оксани Анатоліївни відповідає чинним вимогам щодо структури, змісту та оформлення наукових кваліфікаційних праць. У дослідженні не виявлено суттєвих недоліків, які б ставили під сумнів його наукову новизну, обґрунтованість висновків чи прикладну цінність отриманих результатів. Робота є логічно побудованою, цілісною за науковою концепцією і засвідчує високий рівень володіння експериментальними методами.

Попри загальну високоякісну реалізацію наукової роботи, дисертація О.А. Волкової має низку окремих недоліків, які, однак, не знижують її наукової цінності, але заслуговують на увагу:

1. У розділах власних досліджень (особливо при описі біохімічних показників) спостерігається надлишкова деталізація цифрових результатів, що ускладнює сприйняття основного змісту без суттєвого збільшення його аналітичної ваги. Це створює певну перевантаженість тексту.

2. У дисертації наявні повтори фраз про оксидативно-нітрозативний стрес, антиоксидантні ферменти та NO-синтазну систему, що часом знижує динамічність викладу.

3. Обґрунтування вибору глутамату натрію, флуоксетину та етанолу як модулювальних чинників могло б бути більш чітко обґрунтоване в контексті їх реального клінічного чи поведінкового значення у людини.

4. У списку джерел окремі позиції мають неоднорідність у форматуванні бібліографічних описів, що потребує редагування для приведення до єдиного стилю відповідно до чинних вимог.

5. Частина графіків і таблиць, попри інформативність, могла б бути оформлена з більшим акцентом на візуальну ясність – наприклад, зменшення об'єму підписів, стандартизація шрифтів, уникнення надмірної кількості цифрових значень у підписах.

6. У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» бракує більш широкого порівняння отриманих результатів з актуальними світовими дослідженнями, що зменшує глибину критичного аналізу.

7. У тексті трапляються окремі стилістично недосконалі формулювання, які варто було б уточнити або відредагувати задля досягнення більшої наукової чіткості.

У процесі рецензування роботи виникли питання дискусійного характеру, які можуть бути корисними для наукового обговорення під час захисту:

1. За рахунок яких процесів зростає продукція супероксидного аніон-радикала в тканинах головного мозку щурів за умов системної запальної відповіді та гострого десинхронозу?

2. Поясніть роль специфічних транскрипційних факторів в організмі. Яке значення мала активація NF-κB у Вашому дослідженні?

3. Поясніть механізм впливу інгібітора транскрипційного фактора NF-κB – піролідиндитіокарбамату амонію – на перебіг вільнорадикальних процесів при дії модуляторів циркадіанного осцилятора за умов системної запальної відповіді та гострого десинхронозу.

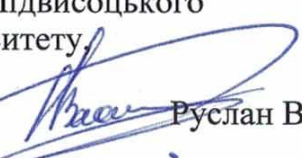
10. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Волкової Оксани Анатоліївни на тему «NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних розладів головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення

актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ролі транскрипційного фактора NF-κB у механізмах метаболічних та функціональних порушень головного мозку щурів за умов поєднання впливу системної запальної відповіді та зміни тривалості фаз циклу «світло-темрява».

Дисертація оформлена згідно з вимогами, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40. За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, повнотою висвітлення результатів дослідження дисертація відповідає вимогам, передбаченим пунктами 6-8 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 12.01.2022 р. № 44, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, а її авторка Волкова Оксана Анатоліївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Президент Українського наукового товариства патолофізіологів, завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, Заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор

 Руслан ВАСТ'ЯНОВ

Підпис професора Р.С. Васт'янова засвідчую:
Вчений секретар Одеського національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

 Петро АНТОНЕНКО

