

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи
Полтавського державного медичного
університету

професор

Ігор КАЙДАШЕВ

30 квітня 2025 р.



ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

за результатами фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи аспіранта кафедри патофізіології Волкової Оксани Анатоліївни за темою «NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних розладів головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов ліпополісахарид - індукованої системної запальної відповіді», поданої на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина (протокол № 13 від 29 квітня 2025 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Шепітько В.І.
Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні: співробітники кафедри патофізіології: зав. каф., д.мед.н., професор Костенко В.О., доктор філософії, доцент Акімов О.Є., к.мед.н., доцент Денисенко С.В., к.мед.н., доцент Міщенко А.В., к.мед.н., доцент Соловійова Н.В., співробітники кафедри біологічної та біоорганічної хімії: зав. каф., д.мед.н., професор Непорада К.С., к.мед.н., доцент Микитенко А.О.; співробітники кафедри фізіології: зав. каф., д.мед.н., професор Весніна Л.Е., д.мед.н., професор Запорожець Т.М., к.б.н., доцент Соколенко В.М.; співробітники кафедри фармакології: зав. каф., д.мед.н., професор Луценко Р.В., к.мед.н., доцент Сидоренко А.Г.; співробітники кафедри гістології, цитології, ембріології: зав. каф., к.мед.н., доцент Стецук Є.В., д.мед.н., професор Шепітько В.І.; зав. кафедри біології, д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; директорка НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики к.мед.н., ст.н.сп. Шликова О.А.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспіранта кафедри патофізіології Волкової Оксани Анатоліївни за темою «NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних розладів головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов ліпополісахарид -

індукованої системної запальної відповіді» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету Полтавського державного медичного університету (протокол № 2 від 29.09.2021 р.).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Костенко Віталій Олександрович, завідувач кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету.

Рецензенти: Микитенко Андрій Олегович, кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких не менше 1-ї публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув науковий ступінь кандидата наук більш, ніж за три роки до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Сидоренко Антоніна Григорівна, кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких не менше 1-ї публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата наук більш, ніж за три роки до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь аспірантки кафедри патофізіології Волкової Оксани Анатоліївни за темою «NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних розладів головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов ліпополісахарид - індукованої системної запальної відповіді».

Вельмишановний голову!

Вельмишановні учасники фахового семінару!

Циркадіанний годинник - це внутрішній механізм синхронізації, що координує біохімічні, фізіологічні та поведінкові процеси для підтримки синхронності з циклами світла. Головні причини порушень циркадіанних ритмів - зміна тривалості циклів «світло-темрява», порушення світлового режиму, тривалості сну, що є чинниками системної запальної відповіді, яка лежить в основі багатьох хронічних захворювань і протікає за участю медіаторів запалення. Причиною NF-κB-залежної прозапальної гіперцитокінемії є порушення циркадіанних ритмів.

Дослідженнями доведено, що зміна тривалості циклів «світло-темрява» (десинхроноз) призводить до неузгодженості в роботі біологічних ритмів, що негативно впливає на органи організму, в тому числі і нервової системи. Також відомо, що глутамат, алкоголь можуть впливати на роботу циркадіанних осциляторів.

Системна запальна відповідь (СЗВ) - типовий, мультисиндромний патологічний процес, що розвивається внаслідок системних пошкоджень і характеризується загальною запальною реактивністю ендотеліоцитів, плазменних факторів, клітин крові, сполучної тканини, порушеннями мікроциркуляції у життєво важливих органах. Важливе значення відіграють трансдукційні шляхи та генні регуляторні механізми, що призводять до експресії запальних генів.

Дослідження свідчать про провідну роль взаємодії ядерних транскрипційних факторів у регуляції активності хронічного запального процесу, що є основою розвитку хвороб сучасності. До основних індукторів запалення відноситься ядерний фактор карра В (NF-κB).

Проте механізми розвитку метаболічних порушень та дисфункцій головного мозку при поєднанні СЗВ та зміни нормального циклу «світло-темрява», а також додатковій дії таких модуляторів як глутамат натрію, флуоксетин та 40% розчин етанолу за умов поєднання СЗВ та гострого десинхронозу на сьогодні не з'ясовані.

Метою цієї роботи було з'ясувати роль транскрипційного фактора NF-κB у механізмах метаболічних і функціональних порушень у тканинах великих півкуль головного мозку за умов поєднання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та зсуву тривалості фаз «світло-темрява».

Дослідження було проведено на 161 білих щурах лінії Wistar. Розподіл тварин за групами експерименту наведено на слайді. Щурів розподіляли на 11 груп по 15 тварин: 1-ша – контрольна група; тваринам 2-ої групи відтворювали ГД; 3-ій – моделювали ЛПС-індуковану СЗВ; 4-тій – моделювали ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ, щурам 5-ої групи під час моделювання СЗВ і ГД вводили інгібітор транскрипційного фактора NF-κB піролідіндитіокарбамат амонію (ПДТК) у дозі 76 мг/кг 3 рази на тиждень, починаючи з 36 доби експерименту.

Щурам 6-ї групи протягом часу відтворення моделі СЗВ і ГД внутрішньошлунково (через зонд) щоденно вводили відповідно глутамат натрію у дозі 30 мг/кг останні 20 днів експерименту, 7-ї групи - під час відтворення моделі СЗВ і ГД вводили флуоксетин дозі 10 мг/кг останні 21 день експерименту, 8-ї - під час відтворення моделі СЗВ і ГД вводили 40% розчин етанолу у дозі 48 мг/кг останні 14 днів.

Тваринам 9-ї групи під час відтворення моделі СЗВ і ГД внутрішньошлунково (через зонд) щоденно вводили глутамат натрію у дозі 30 мг/кг останні 20 днів експерименту та інгібітор транскрипційного фактора NF-κB піролідіндитіокарбамат амонію 3 рази на тиждень, починаючи з 36 доби експерименту.

Щурам 10-ї групи протягом моделювання СЗВ і ГД флуоксетин дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково (через зонд) останні 21 день експерименту щоденно та піролідіндитіокарбамат амонію 3 рази на тиждень, починаючи з 36 доби експерименту.

Тваринам 11-ї групи – під час відтворення моделі СЗВ і ГД вводили 40% розчин етанолу у дозі 48 мг/кг внутрішньошлунково (через зонд) останні 14 днів експерименту щоденно та піролідіндитіокарбамат амонію з 36 дня експерименту.

Для відтворення СЗВ використовували ЛПС *Salmonella typhi*, який вводили по 0,4 мкг/кг маси тіла тричі протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7-ми тижнів. Для моделювання гострого десинхронозу спочатку формували нормальний цикл «світло-темрява» (12 годин світло, 12 годин темрява). Світлова фаза циклу відповідала періоду з 8 годин ранку до 20 годин вечора, інший період доби відповідав темновій фазі. Протягом останніх 3-х діб експериментів проводили зміщення фаз «світло-темрява» на 6 годин назад.

Біохімічні методи дослідження наведено на слайді.

Для визначення інтенсивності вільнорадикальних процесів визначали в гомогенаті великих півкуль головного мозку швидкість продукції супероксидного аніон-радикала. Стан антиоксидантної системи оцінювали за приростом і концентрацією ТБК-активних продуктів та активністю антиоксидантних ферментів.

Для визначення нітрозативного стресу досліджували концентрацію пероксинітритів, нітрозотіолів, нітритів в гомогенаті великих півкуль головного мозку.

Стан NO-синтазної системи оцінювали за показниками загальної активності NOS та її ізоформ cNOS, iNOS, активність орнітиндекарбоксилази.

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics.

Для виявлення функціональних порушень визначали наявність неврологічного дефіциту за 100-бальною шкалою (Todd et al). Для цього оцінювали м'язовий тонус за спроможністю підтягуватися на горизонтальній перекладині; координацію рухів, поведінку.

Також оцінювали орієнтувально-дослідницьку поведінку щурів за методикою «відкритого поля»: щурів розміщують в широкому манежі для дослідження їх емоційного статусу і рухової активності, проводять кількісне визначення горизонтальної та вертикальної рухової активності, латентного періоду, грумінгу, норкового рефлексу.

Отримані результати.

Зростає швидкість базової продукції САР як при ГД, так і при СЗВ, а найбільше при їх поєднанні. Зростає приріст і концентрація ТБК-реактивів при ГД і при СЗВ, найбільше при їх поєднанні. Активність ферментативної антиоксидантної системи знижується в більшій мірі при ГД та при поєднанні

ГД і СЗВ, що свідчить про зростання інтенсивності вільнорадикальних процесів за умов поєднання ГД і СЗВ.

Знижуються загальна активність NOS та її ізоформ при ГД, СЗВ та при їх поєднанні. Загальна активність NOS і активність iNOS зменшуються в більшій мірі при поєднанні ГД і СЗВ, ніж при окремому їх відтворенні. Зростає вміст пероксинітритів, найбільше при СЗВ та поєднанні ГД і СЗВ.

Додавання глютамату натрію за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронозу суттєво посилює інтенсивність оксидативно-нітрозативних процесів у великих півкулях головного мозку, на що вказують підвищення швидкості продукції САР, зростання вмісту ТБК-активних продуктів, пригнічення активності СОД та каталази.

Введення флуоксетину при поєднанні системної запальної відповіді і гострого десинхронозу зменшує інтенсивність оксидативних процесів: знижується швидкість базової продукції САР, концентрація і приріст ТБК-реактантів, підвищується активність антиоксидантних ферментів,

Застосування 40% розчину етанолу при поєднанні системної запальної відповіді та гострого десинхронозу супроводжується зменшенням продукції САР, збільшенням активності антиоксидантних ферментів, але високим вмістом ТБК-активних продуктів.

За умов поєднання ГД і СЗВ додавання глютамату натрію сприяє зростанню загальної активності NOS та iNOS, зниженню cNOS, що може сприяти розвитку дисфункції судин.

При додаванні флуоксетину за умов поєднання ГД і СЗВ знижується загальна активність NOS та її ізоформ в порівнянні з групою поєднання ГД і СЗВ.

При додаванні етанолу за умов поєднання ГД і СЗВ підвищується загальна активність NOS та iNOS в порівнянні з поєднанням, знижується активність cNOS.

За умов поєднання ГД і СЗВ глютаMAT натрію і флуоксетин підвищують концентрацію пероксинітритів, що загрожує розвитком нітрозативного стресу, етанол знижує вміст пероксинітритів. За вказаних умов додавання глютаMAT натрію підвищує активність ОДК, флуоксетину та етанолу - її знижує.

При введенні ПДТК за умов поєднання ГД і СЗВ зростає швидкість продукції САР, концентрація ТБК-активних сполук, зменшується активність антиоксидантних ферментів.

Глутамат натрію на фоні додавання ПДТК за умов поєднання ГД і СЗВ зменшує продукцію активних форм кисню і процеси пероксидного окиснення ліпідів та посилює антиоксидантний захист: знижує швидкість базової продукції САР, концентрацію і приріст ТБК-активних сполук, підвищує активність СОД на каталази.

Флуоксетин після введення ПДТК при поєднанні ГД і СЗВ збільшує швидкість базової продукції САР, зменшує приріст ТБК-активних сполук, покращує роботу антиоксидантної системи.

40% розчин етанолу після застосування ПДТК за умов поєднання ГД і СЗВ знижує вміст ТБК-продуктів, підвищує активність антиоксидантних ферментів.

При поєднанні ГД і СЗВ та введенні ПДТК загальна активність NOS і її ізоформ знижується. При застосуванні глутамату натрію за цих умов загальна активність NOS та iNOS зменшується, cNOS – зростає. При додаванні флуоксетину за цих умов загальна активність NOS та її ізоформ зростають. При введенні етанолу за вказаних умов загальна активність NOS та iNOS зростають, cNOS – майже без змін.

При поєднанні ГД і СЗВ та введенні ПДТК вміст пероксинітритів зростає. Додавання глутамату, флуоксетину, та 40% етанолу зменшує накопичення пероксинітритів в тканинах великих півкуль головного мозку щурів.

Результати досліджень функціонального стану тварин.

Найвищий інтегральний показник неврологічного дефіциту відмічається у групах ГД та при поєднанні ГД і СЗВ за рахунок порушення координації рухів та поведінки.

Після застосування модуляторів циркадіанного осцилятора найвищий інтегральний показник неврологічного дефіциту відмічається у групах при поєднанні СЗВ, ГД, введення 40% розчину етанолу та за цих умов і дії глутамату натрію внаслідок порушення координації рухів та поведінки.

Після додавання блокатора транскрипційного фактора NF-κB при поєднанні СЗВ і ГД покращується показник неврологічного дефіциту у групі з додатковою дією глутамату натрію і погіршується після введення флуоксетину. Найвищий показник неврологічного дефіциту після застосування ПДТК залишається у групі з додатковою дією 40% розчину етанолу.

У тесті «Відкрите поле» у всіх групах щурів, яким за умов поєднання СЗВ і ГД вводили модулятори, спостерігається суттєве зниження рухової і дослідницької активності, орієнтувальних реакцій, наявності страху чи агресії. Найбільш виражені зміни виникають за умов поєднання СЗВ і гострого десинхронозу та дії 40% розчину етанолу.

Введення блокатора транскрипційного фактора NF-κB при поєднанні системної запальної відповіді та гострого десинхронозу достовірно знижує показник кількості виходу до центру та грумінгу, що в цілому свідчить про зменшення тривожності.

Застосування блокатора транскрипційного фактора NF-κB за умов поєднання системної запальної відповіді, гострого десинхронозу та дії глутамату натрію, а також за вказаних умов та дії 40% розчину етанолу достовірно підвищує показники кількості вертикальних стійок, перетнутих квадратів і виходів в центр, що вказує на покращення рухової, дослідницької, орієнтувальної активності, зменшення тривожності.

Отже, поєднання двох патологічних факторів – порушення тривалості циклів «світло – темрява» та СЗВ призводить до метаболічних розладів у

тканинах головного мозку щурів. Введення модулятора циркадіанного осцилятора глутамата натрія при поєднанні хронічного запалення і гострого десинхронозу посилює інтенсивність вільнорадикальних процесів, збільшує вміст пероксинітритів, викликає функціональні та поведінкові порушення. При застосуванні глутамата натрію за цих умов на тлі блокатора транскрипційного фактора NF-κB спостерігається суттєве зниження активності метаболічних і функціональних розладів. Додавання флуоксетину за умов ГД і СЗВ сприяє зниженню швидкості вільнорадикальних процесів в тканинах головного мозку, посилює нітрозативний стрес. Введення флуоксетину на фоні піролідіндитіокарбамату при поєднанні СЗВ і ГД сприяє активації процесів хронічного запалення. Додавання 40% розчину етанолу при поєднанні СЗВ і ГД, а також за цих умов і введення блокатора транскрипційного фактора зменшує інтенсивність вільнорадикальних процесів в тканинах головного мозку.

На висновках дозвольте не зупинятися, оскільки вони роздані всім присутнім. Дякую за увагу!

Рецензенти дали позитивні рецензії.

Було задано 16 запитань, на які здобувачем дані вичерпні відповіді.

В дискусії взяли участь: д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; к.мед.н., доцент Стецук Є.В.; доктор філософії, доцент Акімов О.Є.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. Актуальність дослідження полягає у вивченні взаємозв'язку між порушеннями біологічних ритмів і системним запальним процесом у тканинах головного мозку. Адже протягом останніх років науковцями підтверджено, що системна запальна відповідь є важливою ланкою патогенезу багатьох захворювань, в тому числі і нервової системи. В той же час все більша увага приділяється проблемам негативних наслідків порушення циркадіанних ритмів в результаті зміни світлового режиму, адже закордонні відрядження, подорожування, специфіка певних професій, використання комп'ютерів, мобільного зв'язку сприяє збільшенню кількості осіб, які займаються трудовою діяльністю в нічний час. Це призводить до неузгодженості і перебудови біологічних ритмів, що порушує пристосування організму до циклічних змін навколишнього середовища та негативно впливає на органи і системи організму.

Циркадіанні ритми регулюють перебіг всіх фізіологічних процесів та роботу організму. Порушення біоритмів сприяє розвитку хронічного запалення та оксидативного стресу, що має важливе значення у патогенезі хвороб головного мозку. Провідну роль в цьому відіграють ядерні транскрипційні фактори, які необхідні для проведення основних етапів транскрипції чи її регуляції, зокрема нуклеарний фактор NF-κB.

Тому актуальним є дослідження впливу доступних і поширених на сьогодні речовин на зміни циркадіанних ритмів, що може дати можливість

розробки нових профілактичних і терапевтичних напрямків у пацієнтів із хворобами нервової системи.

Проте роль таких модуляторів циркадіанного осцилятора, як глутамат натрію, флуоксетин, 40% розчин етанолу, у розвитку метаболічних і функціональних порушень головного мозку за умов СЗВ залишається недостатньо вивченою.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету Полтавського державного медичного університету (протокол № 2 від 29.09.2021 р.).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувач є співвиконавцем НДР.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Здобувачем, у співпраці з науковим керівником, була розроблена комплексна програма дослідження, чітко визначені його мета та завдання, а також підібрані відповідні методичні підходи для виконання роботи. Дисертант оволодів усіма необхідними експериментальними та аналітичними методами, самостійно провів поглиблений аналіз літературних джерел за досліджуваною темою та особисто здійснив увесь обсяг експериментальної роботи. Крім того, здобувач самостійно провів математико-статистичний аналіз отриманих даних, що забезпечило достовірність і точність результатів. Він підготував та опублікував наукові статті, як самостійно, так і в співавторстві, в яких висвітлені основні наукові положення дисертації. Дисертант також самостійно сформулював основні висновки та узагальнив результати роботи, які стали підґрунтям для наукових рекомендацій і висновків дисертації.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота виконана з використанням експериментальних, біохімічних, функціональних і математико-статистичних методів. В експерименті була використана достатня для отримання вірогідних результатів кількість лабораторних тварин – 161 білих щурів лінії Wistar. Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи дослідження та експериментальні моделі є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом № 26-н від 19 березня 2025 року у складі: Білаша Сергія Михайловича, доктора біологічних наук, професора, завідувача кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією (голова комісії), Нетюхайло Лілії Григорівни, доктора медичних наук, професора, професора ЗВО кафедри біологічної та біоорганічної хімії, Соловйової Наталії

Веніамінівни, кандидата медичних наук, доцента, доцента ЗВО кафедри патофізіології, Скрипник Валентини Павлівни, головного метролога університету, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Волкової Оксани Анатоліївни та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено. Цифрові дані в перевірених комісією документах повністю ґрунтуються на фактичних матеріалах проведених здобувачем досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Висновок комісії з питань біоетики. При роботі з тваринами здобувач дотримувався вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006 р.), Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України. Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 235 від 20 лютого 2025 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. У дисертації вперше оцінено взаємозв'язок між гострим десинхронозом і ліпополісахарид-індукованою системною запальною відповіддю у розвитку вільнорадикальних процесів в тканинах головного мозку та функціональних порушень органа.

Показано вперше, що порушення циклу «світло-темрява» за умов системної запальної відповіді викликає функціональні порушення та більш інтенсивний перебіг оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах великих півкуль головного мозку шурів, що супроводжується суттєвим зростанням швидкості продукції супероксидного аніон-радикала, приросту і вмісту ТБК-активних продуктів, зниження активності антиоксидантних ферментів, NOS та її індукцибельної і конститутивної ізоформ, зменшення концентрації нітритів, нітрозотіолів, збільшення активності ОДК, в порівнянні з окремим відтворенням як гострого десинхронозу, так і хронічного запалення.

Вперше були з'ясовані закономірності впливу модуляторів біологічних циклів «світло-темрява» на метаболічні та функціональні розлади головного мозку за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді і гострого десинхронозу, а також роль NF-κB у цих процесах. Так, вперше показано, що глутамат натрію викликає функціональні розлади (атаксію, порушення поведінки), суттєво посилює інтенсивність оксидативно-нітрозативних процесів у великих півкулях головного мозку, на що вказують ще більше зниження активності антиоксидантної ферментативної системи та підвищення швидкості продукції супероксидного аніон-радикала, вмісту ТБК-активних продуктів, концентрації пероксинітритів, нітрозотіолів, активності iNOS, але зниження cNOS, що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції.

Вперше показано, що флуоксетин за умов системної запальної відповіді та гострого десинхронозу покращує результати функціональних проб та поведінкових реакцій, зменшує інтенсивність оксидативних процесів та покращення роботи антиоксидантних ферментативних, але ще більше посилює нітрозативний стрес, про що свідчить зростання концентрації пероксинітритів, нітрозотіолів в тканинах. Вперше виявлено, що 40% розчин етанолу за умов системної запальної відповіді та гострого десинхронозу має виражений негативний вплив на поведінкові реакції і функціональні проби, але дещо зменшує активність окисних процесів, накопичення пероксинітритів в тканинах головного мозку.

Вперше виявлено, що застосування інгібітора транскрипційного чинника NF- κ B за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронозу посилює оксидативно - нітрозативний стрес. Але за цих умов, введення піролідіндитіокарбамату амонію та дії як глутамат натрію, так і 40% розчин етанолу відбувається зменшення інтенсивності вільнорадикальних процесів і покращення ферментативного антиоксидантного захисту. Додавання флуоксетину за цих умов і введення піролідіндитіокарбамату амонію посилює інтенсивність оксидативного стресу, знижує вміст пероксинітритів в тканинах головного мозку щурів. Також вперше виявлено покращення функціональних проб та поведінкових реакцій при дії глутамату натрію за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронозу і введення ПДТК та їх погіршення при дії флуоксетину за вказаних умов.

Таким чином, отримані результати розширюють уявлення про механізми патогенезу порушень функцій головного мозку.

9. Теоретичне значення. Дисертаційне дослідження розширює фундаментальні уявлення про механізми порушень функції головного мозку за умов гострого десинхронозу та системної запальної відповіді. Встановлено, що гострий десинхроноз у поєднанні з ліпополісахарид-індукованим запаленням призводить до функціональних порушень нервової системи, посилення оксидативного стресу, зниження антиоксидантного захисту. Отримані результати поповнюють існуючі дані про взаємозв'язок між циркадіанними ритмами, запальними процесами та метаболічними розладами головного мозку. Вперше показано суттєвий негативний вплив глутамату натрію на метаболізм головного мозку та погіршення функціонального стану нервової системи за умов хронічного запалення і порушення світлового режиму.

Отже, результати дослідження роблять внесок у розвиток патофізіології, неврології та хрономедицини, уточнюючи роль десинхронозу та оксидативного стресу у механізмах дисфункцій нервової системи.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертація викладена на 160 сторінках комп'ютерного набору, містить 42 рисунки і 28 таблиць. 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 161 джерело – 27 кирилицею та 134 латиницею, 3 додатків. Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40.

11. Практичне значення роботи. Одержані результати можуть бути використані для вдосконалення профілактики та лікування метаболічних і функціональних розладів головного мозку, що виникають при зміні тривалості фаз циклів «світло-темрява» і системній запальній відповіді та розробки нових підходів до патогенетичної терапії подібних порушень.

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 чинника NF- κ B в даній ситуації може бути потенціальним 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 України, на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України.

12. Повнота опублікування результатів дисертації. Результати дослідження опубліковано в 11 друкованих праць, з яких 3 статті у фаховому журналі України категорії Б, 1 стаття у фаховому журналі України категорії А, що реферуються міжнародною наукометричною базою *Scopus*, віднесеному до 4-го квартилю (Q4) відповідно до класифікації *SCImago Journal and Country Rank*. Окрім того, опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, оформлено 1 технологію. Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п.п. 8 і 9 Постанови КМ № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022).

13. Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022р., публікація матеріалів); Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р., публікація матеріалів); V науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 17 листопада 2022 р., публікація матеріалів), VI науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 15 листопада 2023 р., публікація

матеріалів); XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 23-25.10.2024 р., публікація матеріалів); VII науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 14 листопада 2024 р., публікація матеріалів).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

1). в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Волкова ОА. Оксидативні механізми пошкодження клітин головного мозку при зміні циклів «світло-темрява». Актуальні проблеми сучасної медицини. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2):17-21.

2. Волкова ОА., Акімов ОЄ., Костенко ВО. Вплив глутамату натрію на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів при поєднанні зміни циклу «світло-темрява» та системної запальної відповіді. Сучасні медичні технології. 2024;(2):115-121. Scopus, Q4. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експерименту, лабораторних досліджень, аналіз результатів, написання статті; О.Є. Акімов - допомога в лабораторних дослідженнях, в аналізі результатів; В.О. Костенко - розробка концепції та дизайну дослідження, керівництво роботою).*

3. Волкова ОА., Костенко ВО. Інтенсивність розвитку оксидативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів за умов поєднаної дії системної запальної відповіді, зміни нормального циклу «світло-темрява» та введення флуоксетину. Проблеми екології та медицини. 2024;(2):13-18. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експерименту, лабораторних досліджень, аналіз результатів, написання статті; В.О. Костенко - розробка концепції та дизайну дослідження, аналіз результатів, керівництво роботою).*

4. Волкова ОА., Костенко ВО. Вплив NF-κB на інтенсивність оксидативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів при поєднанні зміни циклу «світло-темрява» і системної запальної відповіді та введення глутамату натрію. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(3):104-107. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експерименту, лабораторних досліджень, аналіз результатів, написання статті; В.О. Костенко - розробка концепції та дизайну дослідження, керівництво роботою).*

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Волкова ОА. Вплив десинхронозу на продукцію реактивних форм азоту в тканинах головного мозку щурів. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022р.). Тернопіль:ТНМУ; 2022. С.15.

6. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Волкова ОА, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Низько- та високоступеневі фенотипи системної запальної відповіді: спільні механізми та відмінності. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ; 2022. С. 42-43. *(Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо ролі порушень циркадіанних ритмів у патогенезі високоінтенсивного фенотипу системної запальної відповіді).*

7. Волкова ОА. Вплив десинхронозу на інтенсивність перекисного окислення ліпідів та стан антиоксидантної системи в тканинах головного мозку щурів. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: матеріали V науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю (Харків, 17 листопада 2022р.). Харків: НФаУ; 2022. С.103-104.

8. Волкова ОА. Вплив порушення тривалості циклів «світло-темрява» на інтенсивність перекисного окислення ліпідів та стан антиоксидантної системи в тканинах головного мозку щурів за умов системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю (Харків, 15 листопада 2023 р.). Харків: НФаУ; 2023. С.137-138.

9. Волкова ОА. Результат дії флуоксетину на продукцію реактивних форм азоту в тканинах головного мозку щурів за умов поєднання десинхронозу та системної запальної відповіді. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 23-25 жовтня 2024р.). Тернопіль: ТНМУ; 2024. С.15.

10. Волкова ОА. Наслідки дії NF-κB на перебіг оксидативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів при поєднанні системної запальної відповіді та зміни циклу «світло-темрява». Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю (Харків, 14 листопада 2024 р.). Харків: НФаУ; 2024, с.112-113.

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Реєстраційна картка технології № 0624U000094. Технологія експериментального моделювання гострого десинхронозу / заяв. В.О. Костенко, А.В. Міщенко, О.Є. Акімов, В.Г. Костенко, О.М. Гутнік, О.А. Волкова; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0124U000092. – Дата реєстрації: 04.10.24. *(Здобувачу належить методика реалізації технології експериментального моделювання гострого десинхронозу).*

15. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь її наукової зрілості тощо. Волкова Оксана Анатоліївна, 1979 року народження, освіта вища, у 2003 році закінчила медичний факультет

Української медичної стоматологічної академії МОЗ України за спеціальністю «Лікувальна справа». У 2003–2005 р.р. навчалася в інтернатурі зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина» на базі Української медичної стоматологічної академії МОЗ України. У 2005-2007 р.р. навчалася в клінічній ординатурі зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина» на базі Української медичної стоматологічної академії МОЗ України. З 2007 по 2011 роки працювала на посаді лікаря-методиста Навчально-практичного центру загальної практики-сімейної медицини, з 2011 по 2019 роки – працювала лікарем-статистиком Полтавського обласного інформаційно-аналітичного центру медичної статистики. У 2006-2017 р.р. працювала лікарем приймального відділення за сумісництвом Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Скляфосовського. З 2019 р. по 2021 р. працювала викладачем кафедри анатомії людини Полтавського державного медичного університету.

З вересня 2021 р. навчається у очній (денній) аспірантурі кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету.

За час виконання дисертаційної роботи здобувачка набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті зі спеціальності 222 – Медицина, оволоділа технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментів на тваринах, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оригінальних наукових публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Поглиблює свої знання з експериментальної та клінічної медицини. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників кафедри та здобувачів вищої освіти.

Індивідуальний план наукової роботи та індивідуальний навчальний план виконано в повному обсязі відповідно до змісту та встановлених термінів.

16. Оцінка дотримання здобувачем принципів академічної доброчесності. Здобувач успішно виконав індивідуальний план наукової роботи, дотримуючись принципів академічної доброчесності на всіх етапах підготовки дисертації. Первинна експертиза дисертаційної роботи на наявність плагіату, проведена за допомогою відповідного програмного забезпечення згідно із Положенням «Про порядок перевірки у Полтавському державному медичному університеті текстових документів – дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань, засобів навчання, кваліфікаційних робіт, письмових робіт здобувачів освіти усіх рівнів на наявність плагіату», підтверджує оригінальність тексту, свідчить про відсутність академічного плагіату, фальсифікацій та інших порушень академічної доброчесності. Використання в дисертації та наукових публікаціях здобувача, в яких висвітлені основні наукові результати, наукових текстів, ідей, розробок, наукових результатів і матеріалів інших

авторів супроводжується обов'язковим посиланням на джерело опублікування. Всі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі Волкової Оксани Анатоліївни, є оригінальними та належать здобувачу.

Рекомендації щодо офіційного захисту. На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків рецензентів учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота аспірантки кафедри патофізіології Волкової Оксани Анатоліївни за темою «NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних розладів головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукове завдання, яке полягає у з'ясуванні ролі транскрипційного фактора NF-κB у механізмах метаболічних і функціональних порушень у тканинах великих півкуль головного мозку за умов поєднання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та зсуву тривалості фаз «світло-темрява».

Робота відповідає вимогам «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 № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022), та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 Медицина.

Висновок прийнято одноголосно.

Голова фахового семінару,
д.мед.наук, професор

Володимир ШЕПІТЬКО

Секретар фахового семінару,
к.б.н., доцент

Валентина СОКОЛЕНКО