

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента, кандидата біологічних наук, доцента**  
**Чеботар Лариси Дмитрівни**  
на дисертаційну роботу  
**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 до захисту до спеціалізованої вченої ради Полтавського державного медичного університету, утвореної згідно з наказом ректора №231 від 08.05.2025 року, з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації за спеціальністю 222 «Медицина»  
галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

**1. Ступінь актуальності обраної теми**

Обрана тема дисертаційного дослідження О.А. Волкової відзначається високим ступенем актуальності, що зумовлено як загальними тенденціями зростання частоти неврологічних захворювань, так і сучасними викликами, пов'язаними з порушенням біологічних ритмів в умовах урбанізованого середовища, змін способу життя, зростанням рівня хронічного стресу та імунозапальних станів.

Наукове співтовариство все частіше акцентує увагу на ролі десинхронозу та циркадіанних розладів як значущих патогенетичних чинників, що здатні поглиблювати перебіг запальних, нейродегенеративних і метаболічних процесів у центральній нервовій системі. У цьому контексті дослідження молекулярних механізмів участі NF-κB у розвитку церебральних ушкоджень під впливом поєднаних негативних факторів – зміни циклів «світло–темрява», ліпополісахарид-індукованої запальної відповіді, дії поширених екзогенних агентів – є надзвичайно актуальним як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

Тематика дослідження безпосередньо перегукується з глобальними науковими напрямками, такими як вивчення оксидативного стресу, нейрозапалення, ролі транскрипційних факторів у мозковій дисфункції, а також з прикладними аспектами – прогнозування і профілактики нейропатій, поведінкових і когнітивних порушень. Актуальність роботи посилюється також тим, що вона виконується на стику сучасної неврології, патофізіології, хронобіології та нейрофармакології, що відповідає міждисциплінарному характеру медичної науки XXI століття.

**2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є самостійним фрагментом планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувачка є співвиконавицею зазначеною теми.

### **3. Наукова новизна отриманих результатів**

Наукова новизна результатів дисертації О.А. Волкової полягає у вперше встановлених закономірностях розвитку метаболічних та функціональних порушень головного мозку за умов поєднаної дії порушення циклів «світло–темрява» і ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді, з акцентом на NF-κB-залежні механізми.

Вперше показано, що саме поєднання десинхронозу з індукованим запаленням формує значно потужніший оксидативно-нітрозативний стрес у тканинах головного мозку, ніж кожен з чинників окремо. Авторкою доведено, що цей стрес супроводжується вираженим пригніченням антиоксидантної системи (СОД, каталаза), змінами активності NO-синтазної системи та накопиченням токсичних метаболітів (пероксинітритів, нітрозотіолів), що має патогенетичне значення для розвитку неврологічного дефіциту.

Науково новим є з'ясування ролі екзогенних модуляторів – глутамату натрію, флуоксетину та етанолу – в умовах хронобіологічного порушення й запального процесу. Вперше встановлено, що ці речовини мають диференційований вплив на вільнорадикальні процеси, NO-ергічну систему й функціональні порушення мозку, причому їх дія суттєво модифікується за умови блокади транскрипційного фактора NF-κB.

Також вперше отримано дані про зв'язок між біохімічними змінами в тканинах головного мозку та характером неврологічного дефіциту, а також змінами поведінкових реакцій (тривожність, агресія, зниження орієнтувальної активності), що розширює уявлення про патофізіологію нейрозапальних ушкоджень.

Загалом, дисертанткою отримано низку принципово нових експериментальних результатів, що доповнюють і розвивають сучасні уявлення про нейроімунні механізми порушення мозкових функцій в умовах стресогенних і запальних впливів.

### **4. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Основні положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації О.А. Волкової, є науково обґрунтованими, логічно послідовними та підтвердженими достовірними експериментальними даними. Дослідження базується на чітко спланованих і методологічно вивірених експериментах, які охоплюють комплексну оцінку біохімічних, функціональних і поведінкових змін у тканинах головного мозку тварин за умов десинхронозу та системної запальної відповіді.

Згідно з протоколом № 235 від 20.02.2025 р. засідання Комісії з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету, всі експерименти проведено відповідно до міжнародних та національних етичних вимог, включаючи положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», а також рекомендацій Європейського Союзу щодо біоетичного поводження з лабораторними тваринами.

Використані методи, включаючи оцінку вільнорадикальних процесів, активності антиоксидантної та NO-синтазної систем, а також поведінкових тестів, відповідають сучасним стандартам доклінічного дослідження й забезпечують репрезентативність та достовірність отриманих результатів. Всі висновки дисертантки мають статистичне підтвердження (з наведенням рівнів значущості), а наведені цифрові дані є переконливими та достатніми для формулювання узагальнень.

Авторка обґрунтовано пов'язує отримані результати з актуальними науковими концепціями, проводить коректне порівняння з існуючими літературними джерелами та чітко відокремлює власний внесок. Рекомендації, сформульовані в дисертації, ґрунтуються на експериментально підтверджених даних та можуть слугувати основою для подальших досліджень у сфері нейропротекції, хронобіології та патофізіології головного мозку.

Таким чином, ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій слід визнати високим, а сама дисертаційна робота – науково переконливою й методично бездоганною.

## **5. Теоретичне та практичне значення роботи**

*Теоретичне значення* дисертації О.А. Волкової полягає у суттєвому доповненні сучасних уявлень про молекулярно-клітинні механізми порушення метаболічної рівноваги в головному мозку за умов поєднаної дії десинхронозу та системної запальної відповіді. Вперше доведено визначальну роль NF-κB-залежних механізмів у формуванні оксидативного та нітрозативного стресу, що дозволяє глибше зрозуміти патогенез церебральних дисфункцій при хронобіологічних розладах. Робота також вносить нові знання щодо впливу поширених екзогенних агентів (глутамату натрію, флуоксетину, етанолу) на стан антиоксидантної та NO-синтазної систем у тканинах мозку в умовах хронічного запалення і порушення ритму «світло–темрява».

*Практичне значення* одержаних результатів полягає у можливості використання виявлених біохімічних змін як потенційних маркерів оксидативно-нітрозативного стресу та нейрозапалення для ранньої діагностики або моніторингу ефективності нейропротективної терапії. Отримані дані створюють наукове підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованих методів корекції порушень мозкових функцій, що виникають внаслідок біоритмічних збоїв, стресу чи медикаментозного впливу.

Практичне значення також підтверджене отриманням авторкою реєстраційної картки технології «Технологія експериментального моделювання гострого десинхронозу» (державний реєстраційний № 0624U000094), що засвідчує можливість відтворення моделі для дослідницьких цілей.

Результати дослідження можуть бути впроваджені у навчальний процес при викладанні курсів з патофізіології, нейрофізіології, фармакології та хронобіології, а також слугувати основою для подальших наукових досліджень у галузі експериментальної медицини, неврології та психофармакології.

## **6. Впровадження отриманих результатів**

Одержані дисертанткою результати 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.

## **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Основні наукові результати та положення, що становлять зміст дисертаційної роботи, повною мірою відображено в опублікованих наукових працях. Загалом за темою дисертації опубліковано 11 наукових публікацій, зокрема 4 статті. Із них 3 статті надруковано у фахових журналах України категорії Б, 1 – у фаховому виданні категорії А, що індексуються міжнародною наукометричною базою *Scopus*. Окрім того, авторка опублікувала 6 тез доповідей у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових форумів, що свідчить про апробацію результатів дослідження у професійному середовищі. Практичну цінність проведених досліджень підтверджено також оформленням реєстраційної картки технології.

Аналіз авторського внеску в опубліковані праці свідчить про провідну роль дисертантки в плануванні, проведенні досліджень і інтерпретації отриманих результатів, що додатково засвідчує високий рівень самостійності та наукової зрілості здобувачки.

## **8. Оцінка структури дисертації**

Дисертаційна робота О.А. Волкової викладена державною мовою на 160 сторінках комп'ютерного набору і структурно відповідає встановленим вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Робота включає всі необхідні елементи: анотацію, вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів і методів, результати власних досліджень, аналітичний розділ з обговоренням отриманих даних, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (161 найменування, з яких 134 – латиницею) та додатки. Ілюстративний матеріал представлений 42 рисунками та 28 таблицями, що дозволяє візуалізувати отримані результати.

Кожен розділ має чітке внутрішнє структурування, логічно пов'язаний із попереднім і формує послідовний науковий наратив, який веде читача від актуалізації проблеми – до загальних висновків. Вступ аргументовано окреслює мету та завдання дослідження, а в огляді літератури представлено ґрунтовний аналіз сучасного наукового контексту теми. Розділ з методикою дослідження чітко й достатньо докладно описує експериментальні підходи, що дозволяє оцінити валідність результатів.

Розділи результатів власних досліджень побудовані за принципом логічної послідовності – від загальних біохімічних змін до їхньої фармакологічної модифікації, впливу на поведінкові реакції й неврологічний статус.

У 7-му розділі автор узагальнює отримані результати, порівнює їх з даними сучасної наукової літератури та формулює патогенетичні висновки щодо ролі транскрипційного фактора NF-κB у механізмах метаболічних та функціональних порушень головного мозку щурів за умов експерименту.

У «Висновках» чітко відображено досягнення поставленої мети та реалізацію наукових завдань, наведено узагальнення з відповідними кількісними показниками.

Таким чином, структура дисертації є повністю адекватною темі дослідження, сприяє наочності викладення матеріалу і демонструє високий рівень наукової культури здобувачки.

#### **9. Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.**

У дисертаційній роботі О.А. Волкової не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації даних чи інших порушень академічної доброчесності, які могли б поставити під сумнів авторство та самостійність проведеного дослідження. Текст роботи є оригінальним, усі використані джерела належним чином процитовані та наведені у списку літератури. Всі сформульовані в дисертації наукові положення, результати та висновки належать авторці та є результатом його власної наукової діяльності.

#### **10. Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.**

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою О.А. Волкової було виявлено низку зауважень, які мають конструктивний характер і можуть бути враховані авторкою в подальших наукових дослідженнях:

1. У низці представлених графіків бракує стандартного позначення достовірності відмінностей (наприклад, зірочками \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$  тощо), що ускладнює швидке візуальне сприйняття результатів та їхню порівняльну оцінку.

2. Незважаючи на дослідження NF-κB-залежних ефектів, у роботі не проводилося визначення експресії ключових генів циркадіанного осцилятора (Per1, Per2, Clock, Bmal1), що могло б суттєво збільшити наукову цінність дослідження.

3. У тексті дисертації відсутні розгорнуті пояснення щодо обґрунтування обраних доз флуоксетину, глутамату натрію та 40% етанолу, а також щодо їх клінічної релевантності чи еквівалентності для моделювання людських умов.

4. Дисертація містить порівняння між групами, однак не подається динамічний аналіз у часових точках, що обмежує можливість прослідкувати розвиток процесів у часі.

5. Враховуючи функціональні порушення мозку, доцільним було б доповнити результати біохімічних змін хоча б базовим морфологічним підтвердженням (наприклад, стан нейронів, глії, судин).

6. У тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні неточності, які не впливають на загальний зміст, проте потребують редакторського доопрацювання з метою підвищення рівня наукового викладу.

Наведені зауваження не ставлять під сумнів достовірність або цінність результатів, однак вказують на напрями, у яких дослідження могло б бути доповнене для ще більш глибокого розкриття теми.

У процесі ознайомлення з дисертацією виникли окремі питання, які доцільно було б обговорити в межах наукової дискусії:

1. Чому Ви вивчали саме комбінацію системної запальної відповіді та гострого десинхронозу?

2. Поясніть патогенез оксидативних порушень при комбінованій дії системної запальної відповіді та гострого десинхронозу.

3. В чому, на Ваш погляд, полягає механізм вираженого посилення вільнорадикальних процесів при дії глутамату натрію за умов системної запальної відповіді та гострого десинхронозу?

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

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» (виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Костенка Віталія Олександровича) за методичним рівнем виконання досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, повнотою публікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 22.01.2022 р. № 44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, що затверджені наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 22-Охорона здоров'я зі спеціальності 222 – Медицина.

#### **Офіційний опонент:**

Доцент кафедри медичної біології та фізики,  
мікробіології, гістології, фізіології та  
патофізіології Чорноморського національного  
університету імені Петра Могили МОН України,  
кандидат біологічних наук, доцент

Лариса ЧЕБОТАР