

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента

доцентки закладу вищої освіти кафедри фармакології Полтавського державного медичного університету, кандидата медичних наук, доцентки Сидоренко Антоніни Григорівни на дисертаційну роботу Волкової Оксани Анатоліївни за темою «NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних розладів головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов ліпополісахарид-ідукованої системної запальної відповіді», на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Природний 24-годинний цикл є фундаментальним аспектом фізіології. Циркадні ритми контролюються зоровим аналізатором, епіфізом та супрахіазматичним ядром гіпоталамуса і являють собою біологічний годинник організму. Циркадні ритми можуть зазнавати змін з боку зовнішніх подразників. Порушення циркадних ритмів – десинхронози, виявляються розбіжностями раніше синхронізованих внутрішньо- або міжсистемних ритмів. Головним циркадним водієм ритму у ссавців, що продукує широкий спектр нейромедіаторів і нейромодуляторів є супрахіазматичне ядро. У регуляції циркадних ритмів ключову роль відіграє мелатонін. Він має хронобіологічну, антиоксидантну та нейропротекторну функції, має протизапальну дію та зменшує ушкодження, спричинені оксидативним стресом. Глюкокортикоїди також беруть участь у регуляції циркадних ритмів та модуляції захисної реакції.

Основною нейроендокринною віссю, яка регулює гомеостаз ссавців є гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система. Порушення глюкокортикоїдних ритмів пов'язане з виникненням захворювань як у гризунів, так і у людини. Взаємодія між наднирковими залозами та епіфізом за умов запалення показує,

що кортикостерон посилює нічний синтез мелатоніну шляхом зниження активності NF- κ B, 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 взаємозв'язок між гормонами стресу та циркадними системами.

Експериментальні дані показують, що десинхроноз викликає дисфункції епіфіза. А порушення роботи епіфіза в свою чергу може змінювати системну запальну відповідь та провокувати розвиток пухлин на моделях лабораторних тварин.

Також десинхроз є одним з аспектів хвороби хронічної алкогольної інтоксикації. Хронобіологічні впливи етанолу пов'язані з пригніченням мелатоніну, запалення та стресу. З'ясовано, що токсичність алкоголю коригується циркадним ритмом мелатоніну. Також, з'ясовано зв'язок між алкоголізмом і десинхронозом.

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.

Дисертація виконана на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету в рамках планової науково-дослідної теми: «Роль транскрипційних факторів, систем циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем», № державної реєстрації 0119U103898.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Дисертаційна робота Волкової О.А. є оригінальною науковою працею, яка виконана на належному та достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних експериментальних, біохімічних, функціональних і математико-статистичних методів.

Основні положення та висновки дисертації базуються на достатній кількості експериментів та ґрунтовному аналізі отриманих даних за допомогою коректно обраних статистичних методів. Все це свідчить про обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також про їх достовірність.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше продемонстровано, що десинхроноз на тлі системної запальної відповіді зумовлює функціональні розлади та оксидативно-нітрозативний стрес у тканинах великих півкуль головного мозку щурів.

Було вперше з'ясовано закономірності дії модуляторів десинхронозу на метаболічні та функціональні порушення головного мозку за умов системної запальної реакції та визначено роль транскрипційного фактора NF-κB у цих процесах. Вперше досліджено, що глутамат 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. Показано, що флуоксетин за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронозу покращує результати функціональних проб, поведінкових реакцій та 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 негативний вплив на поведінкові реакції і функціональні проби, проте зменшує інтенсивність оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах великих півкуль

головного мозку.

Вперше досліджено, що застосування інгібітора транскрипційного фактора NF-κB за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронізму збільшує оксидативно-нітрозативний стрес.

Глутамат натрію і 40% розчин етанолу за умов застосування інгібітора транскрипційного фактора NF-κB зменшують інтенсивність вільнорадикальних процесів і активують ферментативний антиоксидантний захист. Введення флуоксетину за умов застосування інгібітора транскрипційного фактора NF-κB посилює інтенсивність оксидативного стресу і знижує нітрозативний стрес у тканинах великих півкуль головного мозку щурів. Виявлено вперше 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.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Наукові результати та основні положення дисертаційного дослідження повністю викладені у 10 наукових роботах, з них: 4 статей у фахових виданнях України (1 входять до наукометричної бази Scopus) та 6 тез вітчизняних та міжнародних конференцій. За матеріалами дисертаційної роботи оформлено 1 технологію.

Оцінка змісту дисертації:

Структура, стиль та обсяг дисертації

Дисертація складається з таких розділів: анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи, 4-х розділів результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Список використаних джерел включає 161 найменувань. Робота проілюстрована 42 рисунками, 28 таблицями.

Зміст та результати роботи відповідають спеціальності 222 «Медицина». Дисертація зроблена державною мовою. Оформлення та стиль дисертації

відповідає вимогам, що висуваються до наукових праць на здобуття наукового ступеня доктор філософії (кандидат наук). Виклад матеріалу вирізняється системністю, послідовністю, обґрунтованістю.

У **Вступі** визначено актуальність проблеми, зв'язок з науковими темами, мета і завдання дослідження, об'єкт і предмет дослідження, апробація та особистий внесок дисертанта, впровадження результатів дослідження та структура дисертації.

Мета дисертації сформульована чітко і формує наукову та практичну значущість роботи. Мета та задачі роботи відповідають сучасним запитам у медицині.

Визначені **об'єкт та предмет дослідження**. Показана наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, апробацію та об'єм матеріалів дисертації. Об'єкт та предмет дослідження повністю відповідають меті та завданням роботи.

Огляд літератури.

Розділ містить два підрозділи. У першому підрозділі У цьому розділі висвітлено сучасні уявлення про вплив транскрипційного фактора NF-κB у розвитку запальних процесів головного мозку, а у другому підрозділі описано значення порушень біологічних циклів світло-темрява у функціонально-метаболических розладах головного мозку. Описані сучасні уявлення про функціонально-метаболическі розлади головного мозку за умов десинхронозу. У висновку до розділу виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Таким чином, здобувачка виявила свою ґрунтовну обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота.

Розділ «**Матеріали і методи**» складається з семи підрозділів, в яких наведені матеріали і методи експериментальних досліджень, представлена характеристика груп тварин. Результати власних досліджень викладені автором у наступних чотирьох розділах.

У **третьому** розділі досліджено метаболическі зміни в тканинах головного мозку щурів при порушеннях біоритмів за умов ліпополісахарид-індукованої

системної запальної відповіді. Показано, зростання вільнорадикальних процесів та зниження антиоксидантної системи; зменшення активності загальної NO-синтази та збільшення токсичних речовин.

У **четвертому** розділі описано вплив модуляторів (глутамату натрію, флуоксетину і 40% розчину етанолу) перебіг вільнорадикальних процесів і NO-синтазну систему у великих півкулях головного мозку щурів при порушеннях біоритмів та системної запальної відповіді. Досліджено, введення глутамату натрію за умов поєднання системної запальної відповіді та гострого десинхронозу посилює інтенсивність окисно-нітрозативних процесів у великих півкулях головного мозку.

У **п'ятому** розділі описано 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.

У **шостому** розділі описано 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 **сьомому** розділі описано 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.

Висновки відповідають поставленій меті та задачам дослідження. Практичні рекомендації аргументовані.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати досліджень можуть бути використані для розробки нових патогенетичних підходів у лікуванні десинхронозів на тлі системної запальної реакції.

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

Результати дисертаційної роботи упроваджено 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.

Зауваження та запитання щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи:

Дисертацію характеризую позитивно в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки:

1. Як пригнічувач генів Per використовували флуоксетин, проте у посиланні на модель немає даних, щодо пригнічення цих генів за умов використання даного препарату в цій дозі за вказаною схемою.

2. Зустрічаються поодинокі не зовсім вдалі вирази, стилістичні помилки.

Зауваження вищезазначені та недоліки не носять принципового характеру і суттєво не зменшують позитивної оцінки дисертаційної роботи, не впливають

на достовірність висновків. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

При ознайомленні з роботою виникли питання дискусійного характеру:

1. Яку роль має активність різних ізоформ NO-синтази в патогенезі розладів головного мозку за умов системної запальної відповіді?

2. Як по'язані поведінкові реакції (тривожність, страх, агресія) із показниками оксидативного та нітрозативного стресу?

Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота «NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних порушень головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов ліпополісахарид-ідукованої системної запальної відповіді» подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Аспірант досягнула мети дослідження, виконала всі задачі дослідження та зробила відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Волкової Оксани Анатоліївни «NF-κB-залежні механізми метаболічних та функціональних порушень головного мозку при зміні тривалості циклів «світло-темрява» за умов ліпополісахарид-ідукованої системної запальної відповіді», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», №44 від 12 січня 2022 р., а її

авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

кандидат медичних наук, доцентка,
доцентка закладу вищої освіти
кафедри фармакології Полтавського
державного медичного університету

Антоніна СИДОРЕНКО