

УТВЕРЖДАЮ
Исполняющий обязанности
ректора учреждения



И.Н.Мороз
2022 г.

ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» на диссертационную работу Саваневской Елены Николаевны на тему «Электрофизиологический анализ активности мозга и сенсорных нервов при возбуждении вкусовых рецепторов», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология (биологические науки)

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Саваневской Е.Н. посвящена электрофизиологическому анализу активности головного мозга и сенсорных нервов при возбуждении рецепторов полости рта, что представляется актуальной научно-методической задачей в области физиологии вкусовой сенсорной системы и физиологии питания. По своему содержанию и с учётом объекта, предмета и методов исследования диссертация соответствует Паспорту специальности 03.03.01 – физиология (отрасль – биологические науки), утверждённому приказом Высшей аттестационной комиссии (далее – ВАК) Республики Беларусь от 6 марта 2018 г. № 64, по пунктам I и VI (отрасль науки, по которой присуждается учёная степень – биологические науки; учёная степень кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология биологические науки присуждается за исследования фундаментального характера), пункту II (формула специальности – область науки, исследования в которой включают: изучение механизмов функционирования здорового организма, его структурных элементов (функциональных систем, органов, тканей, клеток) и их регуляции в различных условиях жизнедеятельности; установление общих закономерностей развития физиологических процессов в организме человека и животных в процессе фило- и онтогенетического приспособления к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Основной задачей этой науки является глубинное познание механизмов физиологических процессов и функций, протекающих в организме человека и животных, для их целенаправленной регуляции и коррекции в экстремальных ситуациях с целью поддержания гомеостазиса и сохранения жизнедеятельности), пункту

III (области исследований: 19 – интегративная деятельность: сенсорные системы, высшая нервная деятельность, адаптация, 21 – влияние факторов внешней среды на живые организмы и 22 – экспериментальный анализ закономерностей протекания физиологических процессов).

В работе выдерживается разграничение со специальностью 14.03.02 – патологическая физиология, так как проведенные в работе исследования уточняют закономерности регуляции и протекания физиологических процессов в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды, интеграции защитных, трофических и иных процессов в организме при изменении контроля функций и условий регуляции гомеостаза. В диссертации не рассматриваются закономерности формирования патологических процессов, являющиеся основой развития болезней или регуляция функций в больном организме.

Рукопись диссертации имеет стандартную структуру, написана выдержаным научно-литературным стилем и отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы на основе достаточного количества экспериментальных данных, полученных с использованием современного компьютерного оборудования. Статистический анализ результатов выполнен с использованием методов параметрической и непараметрической статистики после проверки распределения на соответствие закону нормального распределения. Статистический анализ данных осуществлялся с использованием стандартных программных продуктов. Список использованных источников охватывает как классические фундаментальные источники, так и достаточное количество современных научных публикаций.

Научная работа выполнялась соискателем в рамках задания Государственной программы научных исследований «Конвергенция – 2025», выполняемого на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета Белорусского государственного университета по плановой теме № 684/56 «Анализ функционального состояния мозга с помощью электроэнцефалографии у пациентов с бруксизмом» (№ госрегистрации 20211944). Тема выполняется в рамках подпрограммы 11.3 «Междисциплинарные исследования и новые зарождающиеся технологии» и соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2021-2025 гг.

Научный вклад соискателя в разработку научной задачи с оценкой его значимости

У млекопитающих вкусовая сенсорная система является одной из важных составляющих функциональных систем, обеспечивающих поддержание энергетического и пластического баланса организма, а также его водно-солевого гомеостаза, предоставляя ценную информацию, необходимую для удовлетворения пищевых потребностей путём оценки органолептических и питательных свойств пищи, предотвращения попадания

токсичных веществ в организм, оказывая выраженное влияние на пути реализации пищевого поведения человека и животных.

В научной и учебной литературе закрепилось мнение о том, что человек способен различать лишь ограниченное число вкусовых модальностей, при этом при рецепции химических соединений в составе продуктов питания испытывается широкий спектр вкусовых ощущений. Несмотря на достаточно высокую степень изученности молекулярных механизмов активации рецепторных клеток вкусовых луковиц, характер полимодального взаимодействия вкусовых, тактильных, температурных и иных стимулов на уровнях проводникового и центрального отделов вкусовой сенсорной системы, их влияние на формирование аппетита или отвергание пищевых продуктов по сегодняшний день остаются недостаточно изученными.

Диссертационное исследование Саваневской Елены Николаевны направлено на решение актуальной научной задачи в области физиологии, заключающейся в установлении электрофизиологических характеристик активности головного мозга человека в процессе экстремо- и интероцептивного восприятия вкусовых сенсорных стимулов; обоснование возможности применения нового интрааурикулярного монтажа ЭЭГ для электрофизиологической характеристики активности головного мозга человека при анализе работы высших отделов вкусовой сенсорной системы; определение динамики изменения чувствительности периферического и проводникового отделов вкусовой сенсорной системы при последовательном предъявлении порошка жгучего перца и глюкозы или хлористого натрия; характеристику процессов интерорецепции глюкозы при индукции системной гипергликемии.

Саваневской Е.Н. были получены следующие наиболее значимые результаты:

- охарактеризованы паттерны изменения суммарной электрической активности мозга человека при внесении в полость рта пищевых стимулов различных вкусовых модальностей (сладкого, солёного, кислого, пряностей перца), выражющиеся в появлении дифференцированно локализованной активности, характеризующейся определёнными изменениями мощности спектра ЭЭГ-ритма в зависимости от модальности предъявленного стимула;

- установлено, что капсаицин-содержащие компоненты пищи, действуя в ротовой полости крысы, способны оказывать ингибирующее влияние на процессы вкусовой рецепции глюкозы и натрия хлорида и (или) дальнейшей передачи сенсорной информации в соответствующих отделах вкусовой сенсорной системы;

- показано, что экстремоцептивные волокна барабанной струны, а также интероцептивные волокна брюшноаортального сплетения, в отличие от волокон седалищного и большого ушного нервов крысы, реагируют увеличением частоты афферентной импульсации при индукции системной гипергликемии.

Ключевые результаты диссертационного исследования доложены соискателем на 12 научных форумах различного уровня, проводившихся в Минске, Бресте, Гродно, Ставрополе, Москве.

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень

Научная новизна и значимость результатов диссертационной работы Саваневской Е.Н. заключается в получении следующих новых научных результатов:

- впервые электроэнцефалографическим методом было установлено распределение локусов активности по коре больших полушарий человека при действии на язык растворов глюкозы, хлорида натрия, лимонной кислоты, а также пряностей черного и жгучего перца;

- впервые определено, что ведущий частотный компонент, выделяемый из электрического сигнала при интрааурикулярном расположении отводящего электрода, расположен в одном диапазоне с таковым, регистрируемым от стандартных точек отведения на поверхности скальпа при вкусовой рецепции.

- впервые охарактеризован ингибирующий характер влияния порошка жгучего перца при его нанесении на слизистую оболочку полости рта крысы на последующее восприятие вкусов глюкозы и натрия хлорида.

- впервые обнаружено увеличение интенсивности афферентных сигналов (их амплитуды и частоты) в чувствительных проводниках барабанной струны (независимо от уровня саливации в ротовой полости) и в волокнах ветвей брюшноаортального сплетения и установлено отсутствие нарастания мощности афферентной импульсации в волокнах седалищного и большого ушного нервов при внутривенном введении 1 мл 20 % раствора глюкозы.

Результаты диссертационного исследования Саваневской Е.Н. вносят существенный вклад в решение актуальной научной задачи в области физиологии вкусовой сенсорной системы и физиологии питания. В диссертационном исследовании получены новые оригинальные данные, заключающиеся в дифференцировке характера суммарной электрической активности мозга при стимуляции рецепторов полости рта различными модальностями вкуса (формируемыми глюкозой, натрия хлоридом, лимонной кислотой, пряностями перца). Установлено, что в экстeroцепцию соединений, являющихся носителями сладкой и соленой вкусовых модальностей, и капсаицин-содержащих пряностей, вовлекаются различные афферентные пути. Также обнаружено, что для афферентных волокон барабанной струны и волокон ветвей брюшноаортального сплетения в условиях избыточного содержания глюкозы в крови характерны интероцептивные глюкосенсорные свойства.

Практическая значимость работы заключается в разработке методики

оценки вкусовой рецепции вкусовых сенсорных стимулов, позволяющей получать сведения о характере функционирования проводникового и центрального отделов вкусовой сенсорной системы. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре физиологии человека и животных Белорусского государственного университета (акт о внедрении № 2.4/188 от 02.07.2021) и могут быть внедрены в практику работы лабораторий физиологического профиля, профильных кафедр учреждений высшего образования.

Замечания и предложения по диссертации

Следовало бы расширить цель работы, включив в неё анализ суммарной электрофизиологической активности головного мозга и афферентных нервов, что составляет проводниковый и центральный отделы вкусовой сенсорной системы.

В разделе «ВВЕДЕНИЕ» и в главе 1 «ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ», приводятся сведения об особенностях строения и функционирования вкусовой сенсорной системы как у человека, так и у высших приматов, и у грызунов. При этом в тексте работы это отмечается не всегда, что вызывает сложности в восприятии представленной информации и необходимость частого обращения к списку использованных источников. Например, на с. 13. информация об анатомических особенностях иннервации вкусовых луковиц с указанием о вовлечении как барабанной струны, так и большого каменистого нерва, приводится со ссылкой на работу [64], посвящённую вопросам кодирования вкусовой информации в волокнах барабанной струны беличьих обезьян.

В обзоре литературы остались слабо освещены вопросы интеграции вкусовой сенсорной информации на уровнях ядра одиночного тракта и вентральных постеромедиальных ядер таламуса, особенно учитывая роль указанных анатомических структур в интеграции интеро- и экстероцептивной информации на подкорковом уровне. Однако следует отметить, что некоторая более подробная информация о данных анатомических структурах появляется в главе 6 «АНАЛИЗ И ОБОЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ». Полагаем, что для удобства восприятия было бы целесообразно переместить её в главу 1 «ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ».

Требует пояснения, что автор понимает под термином «Аппетитивное поведение» (с. 4) и чем оно отличается от устоявшегося термина «пищевое поведение».

Также не совсем понятно, что имел ввиду автор, отмечая, что «Электронейрография применялась для регистрации спонтанной (тонической) активности афферентных волокон различных нервов [231], включая барабанную струну крысы, поскольку она отражает синхронизационные и десинхронизационные процессы в проводниковом отделе вкусового анализатора [232]. что, в свою очередь, указывает на уровень его интегративной и регуляторной активности». Какие интегративные процессы происходят в периферическом конце пересечённой

барабанной струны и можно ли по электрической активности периферического конца перерезанного нерва судить о регуляторной (центробежной) активности в нём?

Требует уточнения, является ли капсацин участником углеводного обмена (с. 33, последний абзац), и связано ли ощущение солёного вкуса с анализом калорических свойств пищи (с. 43, второй абзац сверху)?

Чем обосновано включение в исследование изменений электроэнцефалограммы человека 183 испытуемых обоего пола, в то время как в исследование особенностей рецепции вкусовых раздражителей афферентными системами языка крыс включили исключительно крыс-самцов?

Автор отмечает, что в качестве контроля при предъявлении жидких форм стимулов выступала проточная питьевая вода (с. 37), отмечая при этом далее (с. 53), что она не является оптимальной для использования в качестве контрольного раствора в подобных экспериментах. Почему использовалась не дистиллированная вода и не могли ли содержащиеся в проточной питьевой воде примеси повлиять на результаты исследования, учитывая, что исследовалась вкусовая рецепция растворов низкой концентрации, например, с массовой долей NaCl 0,048%? И какую жидкость автор считает оптимальной для использования в качестве контрольного раствора?

Также при исследовании афферентной импульсации волокон висцеральных нервов крысы в процессе рецепции глюкозы из внутренней среды вводился 1 см³ гипертонического 20 % раствора глюкозы с применением в качестве контроля изотонического раствора хлорида натрия. Не могло ли изменение осмоляльности жидких сред крысы повлиять на результаты исследования?

Требует пояснений, почему из более чем двадцати референциальных монтажей международной системы «10-20» ЭЭГ автором использовалось только 8 (фактически 4 симметричных). Помимо этого, в главе 2 «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ» целесообразным представляется описать проекции областей коры головного мозга, над которыми располагаются выбранные автором точки наложения электродов.

Учитывая, что метод регистрации биопотенциалов головного мозга, отведённого от ушной раковины, и его использование для поиска электроэнцефалографических коррелят высших этапов анализа действия вкусовых раздражителей, является инновационным, полагаем, что требуется более полное освещение методических подходов таких исследований.

Следует уточнить, нельзя ли объяснить повышение уровня относительной спектральной мощности ЭЭГ в бета-диапазоне при помещении на верхнюю поверхность языка 1 г коммерческого образца порошка жгучего перца не реакцией на действие содержащихся в нём вкусовых веществ (в первую очередь горечей), а неспецифической реакцией активации в ответ на раздражение термо- и ноцицепторов языка.

Имеются замечания по оформлению диссертационной работы.

В соответствии с пп. 5 и 18 Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации структурным элементом диссертации является раздел «СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ», состоящий из подразделов «Библиографический список» и «Список публикаций соискателя учёной степени», в то время как в представленной рукописи диссертационного исследования имеется раздел «БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК» и два подраздела «Список использованных источников» и «Список публикаций соискателя».

Не все сокращения и условные обозначения имеют расшифровку после первого упоминания, например, QHCl-универсалы (с. 15), AGRP (с. 20), AGRP-клетки и AGRP-нейроны (с. 21).

Следует указывать номера коммерческих лицензий используемого программного обеспечения, например программы статистического анализа данных STATISTICA.

По тексту работы желательно было бы увеличить объём материалов, представленных в табличной форме, что значительно облегчило бы восприятие полученных автором данных. Иллюстрации, в соответствии с требованиями подпункта 6.5 пункта 6 межгосударственного стандарта ГОСТ 7.32-2017 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчёт о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления», следует располагать непосредственно после текста диссертации, где они упоминаются впервые, или на следующей странице (по возможности ближе к соответствующим частям текста диссертации), что не всегда соблюдалось автором. Также перепутаны некоторые ссылки на иллюстрации (например, вместо «рисунки 3.7, 3.8», судя по тексту, должно быть «рисунки 3.8, 3.9»). На рисунке 3.21 отдельные элементы накладываются, затрудняя восприятие представленной информации.

Рисунки 3.15, 3.17, 3.18 более удачно было бы разместить в альбомной ориентации на листе формата А3.

В тексте диссертации и автореферата имеется некоторое количество опечаток и неудачных выражений. Например «Химическая чувствительность отдельных нейронов *Chorda tympani*, была охарактеризована в ходе регистрации от разорванных аксонов, [66, 86],...» (с. 15) – вероятно, имелось ввиду от перерезанных аксонов. Не очень удачным являются выражения «...транспорт вкусовой информации...» (с. 19), «... транспортировка нервного импульса...» (с. 32), в данном контексте лучше употреблять термины «передача, распространение, проведение и т. п.». Термин «базальные ганглии» (с. 20) в соответствии с действующей анатомической номенклатурой является устаревшим, следует использовать термин «базальные ядра». Вместо термина «...анорексигенический эффект...» (стр. 21) следует использовать термин «анорексигенный», а под термином «...моноурально...» (с. 67), видимо, имелось ввиду «моноаурикулярно». В словосочетании «сенсорная рецепция» (с. 5) дважды указывается на

процессы восприятия информации. Упомянутые на с. 23 «гипокритин и орексин» являются разными названиями одного и того же вещества. Использование термина «цитрат» в отношении 1% раствора лимонной кислоты (с. 56) не совсем корректно, поскольку цитратом называют соль лимонной кислоты.

В целом указанные замечания и вопросы по диссертационной работе не имеют принципиального характера, во многом носят дискуссионный характер, не снижают высокую научную и практическую значимость представленной работы.

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Соискатель принял непосредственное участие в планировании и выполнении экспериментальных исследований по всем разделам диссертации, самостоятельно выполнил анализ научной литературы, обобщение и статистическую обработку данных с использованием адекватных математических методов, подготовку иллюстративного материала и оформление рукописи диссертации, в соавторстве или единолично опубликовал основные научные результаты исследований, что позволяет расценивать представленную работу как самостоятельное завершённое исследование.

Выводы и выносимые на защиту положения достаточно обоснованы и непосредственно вытекают из результатов исследований.

Содержание диссертации достаточно полно отражено в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 26 работ. Из них 7 статей в научных журналах, что соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий, 4 – в сборниках научных статей, 15 – тезисы докладов и материалы конференций. 12 научных работ опубликованы единолично. Общий объём материалов, опубликованных по теме диссертации, составляет 11,4 авторского листа (из них личного авторства соискателя – 7,25).

Исходя из анализа документов, свидетельствующих о полученном образовании, успешной сдаче кандидатских экзаменов, текста диссертации и автореферата, а также опубликованных соискателем работ, его выступлений на научных конференциях, участия соискателя в выполнении финансируемых НИР и внедрения результатов исследования в образовательный процесс, можно заключить, что научная квалификация Саваневской Е.Н. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям учёной степени кандидата биологических наук.

Заключение

Диссертационная работа Саваневской Елены Николаевны на тему «Электрофизиологический анализ активности мозга и сенсорных нервов при возбуждении вкусовых рецепторов», представленная на соискание учёной

степени кандидата биологических наук, соответствует специальности 03.03.01 – физиология.

Диссертационная работа является самостоятельной, законченной научно-исследовательской работой, соответствующей пп. 19-22, 24, 26 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

После публичной защиты диссертации искомая степень может быть присуждена соискателю за новые научные экспериментально-теоретические и методологические результаты по установлению динамики распределения суммарной электрической активности головного мозга человека при рецепции стимулов разной вкусовой модальности; установление ингибирующего влияния капсаицин-содержащих компонентов пищи на процессы последующей вкусовой рецепции некоторых вкусовых веществ; установление новых путей инteroцептивной чувствительности, проводимой волокнами барабанной струны, при индукции системной гипергликемии, что в совокупности является решением актуальной научной задачи в области вкусовой сенсорной системы и физиологии питания и создаёт основу для формирования современных представлений о функции проводникового и центрального отделов вкусового анализатора при рецепции компонентов пищи.

На основании приказа ректора учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (далее – ректор университета) от 10.10.2022 № 861 (с изменениями, внесёнными приказом ректора университета от 14.10.2022 № 873) состоялось научное собрание профессорско-преподавательского состава кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии, биологической химии университета (протокол № 1 от 18 октября 2022 г.).

На научном собрании был заслушан доклад соискателя Саваневской Е.Н. по результатам диссертационного исследования (соискателю задано 2 вопроса, на которые она дала исчерпывающие ответы, заслушан и обсуждён отзыв эксперта, кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры нормальной физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Александрова Д.А., который подготовил проект отзыва оппонирующей организации.

На собрании присутствовало 13 человек, 3 доктора медицинских наук, 1 доктор биологических наук, 5 кандидатов медицинских наук, без учёной степени – 4.

В голосовании приняли участие 8 членов научного собрания, имеющих учёные степени, в том числе докторов медицинских наук – 3, кандидатов медицинских наук – 5 (научный руководитель соискателя ученой степени участия в голосовании не принимал).

Отзыв принят открытым голосованием членов научного собрания, имеющих учёные степени: «за» – 8, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Председатель научного собрания
заведующий кафедрой нормальной физиологии
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, профессор

В.А.Переверзев

Эксперт
доцент кафедры нормальной физиологии
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
кандидат медицинских наук, доцент

Д.А.Александров

Секретарь
Старший преподаватель
кафедры нормальной физиологии
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»

А.Г.Чабан