

## ВІДГУК

*офіційного опонента на дисертаційну роботу Ісаєвої Олени Валентинівни «Вплив епілептиформної активності на функціонування головного мозку щурів», представлену на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин.*

### **Актуальність теми**

Дисертаційна робота Ісаєвої О. В. на тему «Вплив епілептиформної активності на функціонування головного мозку щурів» присвячена актуальній проблемі сучасної неврології і нейрофізіології, що обумовлена поширеністю епілепсії і епілептичних синдромів серед загальної популяції населення (за даними ВООЗ у світі проживає приблизно 65 млн хворих на епілепсію), тенденцією до її зростання в Україні та наявністю цілого спектра супутніх захворювань, перебіг яких погіршується у таких пацієнтів. Згідно з статистичними даними, у 75% випадків захворюваності на епілепсію, її прояви з'являються у ранньому дитинстві. Особливістю неонатального і дитячого віку є безперервний процес розвитку структур і функцій всього організму, в тому числі і ЦНС, що забезпечує адаптацію організму дитини до умов зовнішнього середовища. Тому наявність епілептичних нападів у цей період життя може перешкоджати нормальному розвитку дитини і, як наслідок, призводити до різноманітних психічних, когнітивних та поведінкових розладів, представлених у цій групі населення, а також розвитку набутої епілепсії у подальшому житті. Незважаючи на значну кількість сучасних досліджень наше розуміння клітинних і молекулярних механізмів, що лежать в основі негативних впливів епілептичних нападів на розвиток функції ЦНС, залишається в значній мірі обмеженим. Оскільки на даний час не має надійної стратегії для запобігання розвитку набутої епілепсії, значну цікавість також викликає вивчення механізмів епілептогенезу. З огляду на це дисертаційна робота Ісаєвої О. В., яка присвячена дослідженню негативних впливів епілептиформної активності в різні періоди життя на функціонування ЦНС, є безумовно **актуальною**.

### **Зв'язок з науковими програмами, планами, темами**

Тема дисертаційного дослідження безпосередньо пов'язана з темами і програмами науково-дослідних робіт, що виконуються у відділах загальної фізіології нервової системи і фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН

України.

### **Загальна характеристика дисертації**

Структура дисертації відповідає основним вимогам ДАК МОН України.

Дисертаційну роботу структуровано за класичною схемою, яка відповідає наявності вступу, восьми розділів, висновків, бібліографічного списку, який містить 473 джерела. Загальний обсяг дисертації становить 332 стор. Основний зміст викладено на 267 сторінках. Робота містить 9 таблиць і 115 рисунків.

У **вступі** автор на основі вивчення відповідних джерел літератури останніх років конкретно та достатньо повно обгрунтовує актуальність теми дисертації. Мета і завдання дослідження сформульовані чітко і відповідають обраному напрямку досліджень.

У **першому розділі** дисертаційної роботи «Огляд літературних даних» висвітлені дані сучасних досліджень щодо поширеності і основних причин розвитку епілепсії та епілептичних нападів для різних вікових груп, клінічного перебігу і прогнозу захворювання. Детально проаналізовані сучасні уявлення про вплив епілептичних нападів в ранній період життя на розвиток центральної нервової системи. Охарактеризовані експериментальні моделі неонатальної епілептиформної активності, спричиненої різноманітними чинниками. Висвітлено також сучасні уявлення про епілептогенез й існуючі підходи для його дослідження. Автором підкреслюється, що дисфункція гематоенцефалічного бар'єру може бути важливим фактором ризику розвитку набутої епілепсії у подальшому житті, але на даний час зв'язок між цими двома процесами залишається значною мірою невивченим. В останньому підрозділі «Огляду літературних даних» наведені сучасні уявлення про роль тромбіну та його рецепторів в функціонуванні ЦНС у нормі та при патологічних станах. На основі аналізу цих даних сформовано гіпотезу щодо участі тромбіну і його рецепторів в процесі розвитку набутої епілепсії. В кінці розділу здобувач чітко резюмує ті сторони окреслених проблем, які залишилися невирішеними і визначає коло свого дослідження.

**Другий розділ** «Матеріали та методи досліджень» присвячений опису об'єктів дослідження, матеріалів і методів, які було застосовано для реалізації завдань дослідження. Під час виконання роботи автором були використані експериментальні моделі набутої епілепсії та епілептиформної активності, а саме модель повторюваних неонатальних судомних епілептичних нападів, модель повторюваної парціальної епілептиформної активності, локалізованої в префронтальній корі, а також модель скроневої епілепсії. Крім того, у роботі застосовано широкий спектр електрофізіологічних і гістологічних методик, та підходів до вивчення поведінки піддослідних тварин, що свідчить про системний підхід у

проведенні досліджень. У цілому науково-методичний рівень дисертаційної роботи не викликає сумнівів. Усі використані методики підбрано адекватно до поставлених завдань. Отримані результати опрацьовано статистичними методами на прийнятному рівні значущості (95 %).

Результати дослідів викладено у **третьому-сьомому розділах** дисертації. Третій розділ присвячений дослідженню впливу неонатальних судомних епілептичних нападів на розвиток синаптичної передачі нейронів гіпокампа. Представлено детальну характеристику параметрів збуджувальної і гальмівної синаптичної передачі в пірамідних нейронах гіпокампа щурів контрольної групи і щурів з повторюваними неонатальними судомами. Встановлено, вибірковий характер впливу епілептичних нападів на розвиток гальмівної синаптичної передачі в цих нейронах. Четвертий і п'ятий розділи містять експериментальний матеріал щодо впливу неонатальних судомних нападів на функціонування нервових мереж соматосенсорної і префронтальної кори. Описано хронічні зміни гальмівної і збуджувальної синаптичної передачі, і зміни синаптичної пластичності в цих мережах. Отримані результати є важливими для розуміння клітинних механізмів негативного впливу ранніх судом на функціонування нейронів кори головного мозку. У шостому розділі наведена детальна характеристика розробленої за участю автора нової експериментальної моделі парціальної епілепсії, локалізованої у межах префронтальної кори. З використанням цієї моделі проведено дослідження впливу епілептичних нападів в період раннього розвитку на синаптичну пластичність нервових зв'язків і поведінку тварин в дорослому віці. Сьомий розділ дисертаційної роботи присвячений дослідженню морфологічних, електрофізіологічних та поведінкових змін під час розвитку набутої епілепсії та роль тромбінових рецепторів в цих процесах. Отримані унікальні дані, щодо участі цих рецепторів у перебігу епілептогенезу. Спеціальними дослідженнями було встановлено, нейропротекторний та антиепілептогенний ефекти пригнічення функції тромбінових рецепторів. Таким чином, наведені відомості дозволяють не лише зрозуміти глибинну природу процесу розвитку епілепсії, але і розробляти заходи щодо її запобігання.

**Восьмий розділ** дисертаційної роботи «Обговорення результатів дослідження» присвячено аналізу та узагальненню отриманих результатів. Дисертант підводить підсумки проведених досліджень і обґрунтовує висновки роботи, розставляє логічні акценти на найбільш вагомих аспектах проблеми, що вивчались у роботі.

Отримані під час роботи результати, дисертант згрупував у дванадцять **висновків**, які підтверджено фактичними даними, що містяться в дисертації. Крім цього кожний розділ дисертації також уміщує доречні узагальнення.

### **Достовірність наукових положень, висновків**

Наукові положення і висновки, що містяться в дисертації є достовірними, що підтверджується використанням великого обсягу фактичного матеріалу, логікою постановки завдань, статистичним аналізом і узагальненням отриманих даних. Загальний аналіз роботи дає право констатувати, що дисертація Ісаєвої Олени Валентинівни є самостійною науковою працею.

### **Новизна і практичне значення даних, повнота їх викладення в публікаціях**

Наукова новизна дисертаційної роботи О. В. Ісаєвої визначається не тільки встановленням загальних закономірностей і механізмів пластичних змін функціонування різних ділянок ЦНС, спричинених епілептичними нападами у ранній період життя, але й детальним аналізом механізмів розвитку набутої епілепсії в дорослому віці, що у цілому можна характеризувати як подальший розвиток цієї сфери дослідження для виявлення причин виникнення епілепсії і супутніх захворювань, а також можливості попередити розвиток хвороби.

Отримані результати щодо участі протеазаактивованих рецепторів у перебігу епілептогенезу, вказують на те що ці рецептори можуть стати привабливою мішенню для лікування набутої епілепсії після ушкоджень мозку різної етіології, які супроводжуються порушенням функції гематоенцефалічного бар'єру.

Наукових публікацій по темі дисертації 36, у тому числі двадцять дві статті у фахових виданнях України і іноземних виданнях, що входять до міжнародної наукометричної БД «Scopus». Опубліковані роботи повністю відбивають теоретичний і фактичний зміст дисертації, серед них одна публікація – у журналі з імпаکت-фактором 10, п'ять – з імпаکت-факторами більш ніж 5, чотири – більш ніж 3, і чотири – більш ніж 2. Робота пройшла апробацію на вітчизняних і міжнародних наукових форумах, зокрема у вигляді 14 тез доповідей.

Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації є повною. В авторефераті показані загальна характеристика роботи, актуальність теми, мета та завдання, наукове і практичне значення, особистий внесок здобувача, апробація результатів дисертації, публікації, структура та обсяг роботи, її основний зміст, висновки, список наукових праць,

опублікованих за темою дисертації, анотації тощо.

### **Дискусійні положення та зауваження по дисертації**

У цілому дисертаційну роботу виконано на достатньо високому теоретичному та практичному рівні, вона містить об'ємний експериментальний матеріал, залишає добре враження, є новим фундаментальним дослідженням та заслуговує позитивної оцінки. Разом з тим виникли деякі питання та зауваження, що потребують додаткового пояснення чи дискусії.

1. Не всі наукові положення, викладені та аргументовані в тексті дисертації, відображено у загальних висновках роботи (стор. 142 – 147, 209 –210).

2. У дослідженнях представлених у Розділі 3 показано, що судомні напади в період раннього розвитку спричиняють зниження амплітуди гальмівних постсинаптичних струмів в нейронах гіпокампа. Також дисертант наголошує, що неонатальні судоми не впливають на розвиток гальмівної функції ГАМК-ергічної синаптичної передачі в цих нейронах (стор. 135). Як Ви можете прокоментувати ці твердження?

3. Як розрізняли періоди сну і неспання тварин під час проведення *in vivo* дослідів, описаних у Розділі 6 (стор. 197-198)?

4. Сьомий розділ дисертації присвячений дослідженню ролі тромбіну і його рецепторів на епілептогенез. Яким, на думку дисертанта, є найбільш ймовірний механізм нейропротекторного та антиепілептичного ефектів інгібітора протеазаактивованих рецепторів, представлених у роботі?

5. У дисертації мають місце окремі стилістичні і орфографічні погрішності.

Висловлені зауваження й дискусійні положення не знижують загальної позитивної оцінки дисертаційної роботи.

### **Заключення**

Дисертація Ісаєвої Олени Валентинівни «Вплив епілептиформної активності на функціонування головного мозку щурів», представлену на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук зі спеціальності 03.00.13 – фізіологія людини і тварин, є самостійною і завершеною науковою працею в актуальній області нейрофізіології та містить ряд важливих наукових результатів, які у сукупності є суттєвими для розуміння негативних впливів епілептичних нападів на розвиток і функціонування центральної нервової системи. За актуальністю, науковою новизною, теоритичною цінністю, змістом і оформленням дисертаційна робота Ісаєвої Олени Валентинівни «Вплив епілептиформної активності на

функціонування головного мозку щурів» відповідає вимогам МОН України, які встановлені щодо до, і її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин.

Офіційний опонент:

завідувач відділу нейрохімії

Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна

доктор біологічних наук, професор

Борисова Т. О.

