

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

кандидата біологічних наук, молодшого наукового співробітника

Київського національного університету імені Тараса Шевченка

### **ГУРМАЧА ВАСИЛЯ ВАСИЛЬОВИЧА**

на дисертаційну роботу молодшого наукового співробітника

Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

### **БОГОВИКА РУСЛАНА ІГОРОВИЧА**

«Роль протеазаактивованих рецепторів першого типу у розвитку  
епілептичного статусу та його наслідків у щурів»

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за  
спеціальністю 03.00.02 - біофізика

### **Актуальність теми дисертації**

Дисертаційна робота Боговика Р.І. «Роль протеазаактивованих рецепторів першого типу у розвитку епілептичного статусу та його наслідків у щурів» є досить актуальною та присвячена дослідженню одного із найрозповсюдженіших неврологічних розладів – епілепсії. За даними ВОЗ близько 1% населення світу страждає на цей недуг. Епілепсія – це хронічне захворювання центральної нервової системи, яке може бути причиною інвалідності, а у деяких випадках – смерті хворого. До того ж хворі на епілепсію стикаються з низкою соціальних проблем через супутні поведінкові та психіатричні розлади, такі як депресія, тривожність, труднощі в навчанні, синдром порушення активності та уваги, інтелектуальна інвалідність. Нажаль, незважаючи на значний прогрес у створенні нових методів лікування, терапевтичні підходи дуже часто є малоефективними, та потребують проведення хірургічного втручання. Крім того, залишається відкритим пошук підходів задля запобігання розвитку набутої епілепсії. Усі ці питання пов'язані з недостатнім розумінням механізмів, які опосередковують виникнення та підтримання цієї патології, тож їх вивчення

є однією з пріоритетних задач сучасної біології. Багато літературних даних вказує на те, що одним з механізмів є порушення гематоенцефалічного бар'єру, через що у спинно-мозкову рідину вивільняються нетипові для ліквору компоненти крові, які є потенційними чинниками розвитку епілептогенезу, провокуючи запальні процеси та збільшуючи збудливість окремих нейронів та нейронних мереж. Так, протеазоактивованій рецептор першого типу (ПАР 1), який споріднений до тромбіну, при активації здатен впливати синхронізацію нейронної активності. Проте, внесок ПАР1 у розвиток епілептичного статусу залишається не до кінця встановленим. З огляду на це робота Боговика Р.І. є актуальною, і торкається важливих фундаментальних та прикладних питань.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до загального плану науково-дослідних робіт відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України в рамках науково-дослідних робіт: «Вивчення генетично-детермінованих молекулярних механізмів міжклітинної та внутрішньоклітинної сигналізації в нормі та при патологіях» (2012 – 2016; номер державної реєстрації – 0112U001475), «Клітинні сигнальні системи в нормі та патології» (2014 – 2018; номер державної реєстрації – 0113U007273).

#### **Повнота викладення матеріалу дисертації у наукових публікаціях та ступінь обґрунтованості наукових положень**

Основні положення та результати дисертаційної роботи представлені для обговорення на наукових і науково-практичних конференціях та семінарах різних рівнів. Результати роботи ввійшли у 16 наукових працях, з яких 3 статті у фахових наукових журналах, у тому числі одна стаття у науковому виданні, віднесеному до другого квартилю (Q2) відповідно до класифікацій SCImago Journal and Country Rank, 1 патенти та 12 тез доповідей

на конференціях і з'їздах. Результати, наведені в дисертації є обґрунтованими і логічними.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Автором дисертаційного дослідження були отримані цілий ряд нових даних, або таких, що суттєво доповнюють існуючі уявлення щодо змін локальних потенціалів під час розвитку епілептичного статусу та вплив ПАР1 на різні форми поведінкових реакцій у дорослих щурів після епілептичного статусу.

У роботі проведено дослідження змін локальних потенціалів нюхової цибулини, гіпокампа та мигдалеподібного комплексу під час розвитку епілептичного статусу у літій-пілокарпіновій моделі епілепсії. На особливу увагу заслуговують нові данні щодо появи перших інтеріктальних спалахів, які з'являються раніше у нюховій цибулині, ніж в гіпокампі та мигдалеподібному комплексі. Отримані дані вказують на можливу роль нюхової цибулини у розвитку епілептичного статусу. Окрім внеску в загальне розуміння кінетики змін різних ритмів при розвитку епілептичного статусу в різних ділянках головного мозку під час епілептичного статусу, дана робота вперше показує вплив фармакологічної блокади ПАР1 на потужності тета- та гамма-ритму під час транзитної фази становлення епілептичного статусу.

Поведінкові та неврологічні розлади є дуже частими наслідками епілепсії. В даній роботі розширюється уявлення щодо залучення ПАР1 рецепторів в поведінкові реакції дорослих щурів під час епілептогенезу. Так, в перше продемонстровано, що фармакологічна блокада ПАР1 нормалізує рівень тривожності та емоційно-зумовленої пам'яті у дорослих щурів під час латентного та хронічного періодів епілептогенезу.

Дане дисертаційне дослідження носить переважно фундаментальний характер. Тим не менш, отримані результати дозволяють можливість використання блокаторів ПАР1 для впливу на поведінкові розлади, які

спричинені епілептичним статусом. Також, слід зазначити ще одну практичну цінність даної роботи, а саме, розробку прототипу багатоканальної бездротової системи реєстрації електрофізіологічних потенціалів головного мозку щурів під час епілептичного статусу.

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам**

Структура дисертації логічно побудована і сприяє розкриттю теми дослідження, виконанню поставлених завдань. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, викладення результатів досліджень, обговорення результатів, висновків та списку використаних джерел із 197 найменувань.

У вступі окреслено коло питань стосовно розвитку епілептичного статусу, на основі чого обґрунтовано вибір теми дослідження та її актуальність, сформульовано мету та завдання дослідження, вказано зв'язок роботи з науковими програмами Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, де вона виконувалася, зазначено наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, а також представлені відомості щодо особистого внеску здобувача, апробації матеріалів дисертаційного дослідження та публікацій по темі дослідження.

У першому розділі «Огляд літературних даних» наведено інформацію щодо сучасних методів діагностики та лікування епілепсії та ролі гематоенцефалічного бар'єру у процесах епілептогенезу. Також описується роль тромбіну та PAR1 рецепторів у ЦНС та їх залученість у розвиток епілепсії.

У другому розділі «Матеріали та методи» охарактеризовано об'єкт дослідження, висвітлено матеріали і методи, описано експериментальні моделі і методи, використані для виконання завдань дослідження.

Третій розділ «Результати досліджень» присвячено опису експериментальних результатів, отриманих у роботі. Описана розробка

бездротової системи для реєстрації електричних потенціалів головного мозку у щурів. Проаналізовано зміни локальних потенціалів нюхової цибулини, гіпокампа та мигдалеподібного комплексу під час розвитку епілептичного статусу. Продемонстровано ефект епілептичного статусу та пригнічення функції протеазаактивованих рецепторів на емоційну поведінку та пам'ять дорослих щурів у літій – пілокарпіновій моделі епілепсії.

Четвертий розділ «Обговорення результатів дослідження» присвячено аналізу та узагальненню результатів, у розділі підводяться підсумки проведених досліджень і обґрунтовуються висновки, зроблені у роботі. Висновки роботи сформульовані чітко, вони загалом відповідають поставленим завданням і повністю ґрунтуються на отриманих результатах.

### **Зауваження та дискусійні положення щодо змісту та оформлення дисертації**

Загалом дисертація справляє добре враження, вона виконана на високому теоретичному та практичному рівні та заслуговує позитивної оцінки. В той же час у процесі аналізу дисертаційної роботи виникли деякі питання та зауваження, що не впливають на загальне позитивне враження від неї.

#### **Зауваження:**

1. Схема та опис печатної плати прототипу чотирьох-канальної бездротової телеметричної системи реєстрацій електрофізіологічних потенціалів описана та наведена в роботі у спрощеному вигляді.
2. У дисертації присутні окремі стилістичні та орфографічні помилки.

#### **Питання:**

1. Чому для виконання роботи брали саме самців віком 2 місяці ? Чи може дисертант навести подібні літературні приклади?
2. За вашими даними зазвичай хлорид літію вводять за 24 години до індукції ЕС, це дозволяє помітно знизити дозу пілокарпіну, необхідну для індукції нападу (30 мг/кг). Чим ви можете пояснити те, що тварин у яких не

спостерігалися напади після введення 60 мг/кг маси щура пілокарпіну, вилучали з подальших експериментальних процедур?

3. Згідно методології роботи через 14 та 60 діб після набуття епілептичного статусу усі тварини проходили поведінкові тести. Чому такі тести проводили саме в таких часових відрізках?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Боговика Р.І. «Роль протеазаактивованих рецепторів першого типу у розвитку епілептичного статусу та його наслідків у щурів» представлена на здобуття ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.02 – біофізика є самостійною і завершеною науковою працею та містить ряд важливих наукових результатів, які у сукупності розширюють існуючі уявлення про залучення ПАР1 у механізми розвитку епілептичного статусу та супутніх епілепсії поведінкових розладів у дорослих щурів.

Актуальність, наукова новизна, теоретичне та практичне значення результатів, представлених у роботі, свідчать про високий науковий рівень здобувача, а дисертаційна робота Боговика Р.І. «Роль протеазаактивованих рецепторів першого типу у розвитку епілептичного статусу та його наслідків у щурів» повністю відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р., № 567 (зі змінами), які висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.02 – біофізика.

### **Офіційний опонент:**

кандидат біологічних наук

молодший науковий співробітник

Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Гурмач Василь Васильович

