

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора біологічних наук, професора, завідувача відділу нейрохімії

Інституту біохімії імені О.В. Палладіна НАН України

БОРИСОВОЇ ТЕТЯНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ

на дисертаційну роботу аспірантки

Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

СЕМЕНІХІНОЇ МАРГАРИТИ ОЛЕКСІЙВНИ

«Роль протеазаактивованих рецепторів першого типу

у патогенезі поведінкових розладів, спричинених епілептичним статусом»

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду __

Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України,

утворену наказом МОН України від _____

для розгляду та проведення разового захисту дисертації

на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертаційна робота Семеніхіної Маргарити Олексійвни «Роль протеазаактивованих рецепторів першого типу у патогенезі поведінкових розладів, спричинених епілептичним статусом» присвячена актуальній проблемі сучасних неврології та нейрофізіології, яка зумовлена поширеністю епілепсії та судомних синдромів (за даними ВООЗ у світі проживає близько 65 млн осіб, хворих на епілепсію), тенденцією до зростання кількості хворих в Україні та наявністю великої кількості супутніх неврологічних розладів, перебіг яких погіршується з подальшим розвитком епілепсії. Більшість з наявних на даний час протиепілептичних препаратів мають побічні ефекти, через що виникає потреба у пошуку нових молекулярних мішеней для полегшення перебігу епілепсії.

Крім того, оскільки сьогодні не розроблено стратегій запобігання розвитку набутої епілепсії, затребуваним також є дослідження механізмів епілентогенезу та супутніх йому неврологічних розладів: велика кількість

наукових даних свідчить, що набута епілепсія часто розвивається в умовах порушення гематоенцефалічного бар'єру, де важливу роль у патогенезі захворювання відіграють рецептори, споріднені до тромбіну.

З огляду на зазначене робота Семеніхіної М.О. про роль протеазаактивованих рецепторів першого типу у патогенезі поведінкових розладів, спричинених епілептичним статусом, є безумовно актуальну.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової програми відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України «Молекулярно-генетичні та фармакологічні засоби впливу на клітинні механізми неврологічних розладів» (№ державної реєстрації 0118U007343); в рамках проекту науково-дослідних робіт для молодих вчених «Механізми розвитку епілептиформної активності та властивості синаптичної пластичності гіпокампа в умовах порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру» (№ державної реєстрації 0119U102351); в рамках проекту НАН України «Вплив протеазаактивованих рецепторів на патогенез поведінкових розладів при епілепсії» (№ державної реєстрації 0117U004960)

СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНОСТІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ ТА ВИСНОВКІВ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові положення і висновки, що містяться в дисертації, є достовірними, що підтверджується використанням великого обсягу фактичного матеріалу, логікою постановки завдань, статистичним аналізом та узагальненням отриманих даних.

Результати, наведені в дисертації є обґрунтованими і логічними.

НАУКОВА НОВИЗНА ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТИВ

Наукова новизна дослідження не викликає сумнівів. У роботі *вперше* показано вплив пригнічення функції протеазаактивованих рецепторів першого

типу на емоційну поведінку дослідних тварин в латентний період епілептогенезу, а також проведено електрофізіологічні дослідження структур, які задіяні в обробці таких реакцій. Також у роботі *вперше* продемонстровано вплив епілептичного статусу на емоційну поведінку молодих тварин у латентній стадії епілепсії та представлено результати електрофізіологічних досліджень синаптичної пластичності гіпокампа.

Отримані результати щодо участі протеазаактивованих рецепторів первого типу у розвитку психоневрологічних розладів при епілепсії вказують на те, що ці рецептори можуть стати привабливою мішенню для лікування таких розладів при набутій епілепсії, спричиненій порушенням ГЕБ, що увиразнює практичну значущість дослідження.

Результати, отримані в роботі, мають здебільшого фундаментальне значення, оскільки розширяють сучасні уявлення про залучення ПАР1 у механізми розвитку супутніх епілепсії неврологічних розладів. Робота доповнює наявну інформацію щодо розвитку коморбідних захворювань, які виникають внаслідок порушення ГЕБ та активації ПАР1 тромбіном.

ВИСВІТЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ У НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЯХ

Висвітлення результатів дослідження у наукових виданнях є достатнім. За темою дисертації Семеніхіною М.О. опубліковано 12 наукових робіт, які повністю відображають теоретичний і фактичний зміст дисертації, серед них 3 статті у міжнародних періодичних виданнях (одна з яких у журналі, що входить до третього квартилю (Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank), де Семеніхіна М.О. є першим автором, та 9 матеріалів апробаційного характеру.

Для усіх експериментальних досліджень була проведена біоетична експертиза.

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 (164 найменування).

У вступі дисертанткою обґрунтовано доцільність проведення дослідження, описано науковий апарат, сформульовані наукова новизна та практичне значення дослідження, відображені особистий внесок здобувачки та увиразнено апробацію наукових результатів.

У першому розділі «Огляд літературних даних» висвітлені наявні результати досліджень епілептогенезу та супутніх епілепсії емоційних, поведінкових та когнітивних розладів, а також інформацію щодо експресії протеазаактивованих рецепторів в ЦНС та ролі гіпокампа в епілептогенезі.

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

Третій розділ «Результати досліджень» присвячено опису експериментальних результатів, отриманих у роботі. Зокрема, продемонстровано ефект епілептичного статусу та пригнічення функції протеазаактивованих рецепторів 1 на емоційну поведінку та пам'ять дослідних шурів. Отримані в поведінкових експериментах дані стали підґрунттям для вибору подальших електрофізіологічних досліджень для виконання завдань, окреслених у першому розділі дисертації. Описано патологічні зміни, що супроводжують розвиток епілепсії у молодих дослідних тварин та продемонстровано відновлення показників синаптичної пластичності гіпокампа внаслідок пригнічення функції протеазаактивованих рецепторів.

Четвертий розділ «Обговорення результатів дослідження» присвячено аналізу та узагальненню результатів, зокрема, підводяться підсумки проведених досліджень і обґрунтуються висновки, зроблені у роботі.

ЗАУВАЖЕННЯ ТА ДИСКУСІЙНІ ПОЛОЖЕННЯ ЩОДО ЗМІСТУ ТА ОФОРМЛЕННЯ ДИСЕРТАЦІЇ

Загалом дисертація виконана на високому теоретичному й практичному рівні та заслуговує на позитивну оцінку. В той же час у процесі аналізу дисертаційної роботи виникли окремі дискусійні зауваження та питання, що не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

1. У главах власних досліджень є посилання на думки інших авторів, краще було б перенести ці положення до розділу «Обговорення результатів дослідження».
2. У дисертації мають місце окремі стилістичні та орфографічні недоліки (або огріхи).
3. Варто більш повно описати статистичний апарат, використаний у роботі та навести у результатах деталізацію щодо статистичної обробки отриманих даних у кожному окремому випадку.
4. Чому для проведення дослідження були обрані саме протеазаактивовані рецептори 1? Протеазаактивовані рецептори 3 також демонструють спорідненість до тромбіну та експресуються в ЦНС ссавців, можливо доречним було б провести аналогічні дослідження з пригнічення функції ПАР3.
5. Доречним було б пояснити в тексті дисертації вибір блокатора, використаного для пригнічення функції протеазаактивованих рецепторів 1.
6. Чому дослідження були проведені лише з одним блокатором протеазаактивованих рецепторів 1? Доречним було б у подальшому підтвердити результати хоча б частково з використанням інших блокаторів.
7. Яким чином блокатор ПАР1 проникає через ГЕБ та у яких концентраціях?
8. У роботі наведені результати щодо тестів на поведінкову збудливість молодих щурів у латентній стадії епілептогенезу. Водночас, зазначено, що з використанням тієї ж моделі у хронічній стадії епілептогенезу та для дорослих тварин відсутня нормалізація збудливої поведінки. Як автор це пояснює, та чи перевіряли інші результати для хронічної епілепсії?

9. У четвертому розділі автор посилається на літературні джерела, пояснюючи отриманий ефект можливим залученням протеазаактивованих рецепторів 1 у роботу НМДА рецепторів, чи проводилися дослідження для підтвердження цієї ідеї?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Семеніхіної М.О. «Роль протеазаактивованих рецепторів першого типу в патогенезі поведінкових розладів, спричинених епілептичним статусом», представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія», є самостійною і завершеною науковою працею, що містить низку важливих наукових результатів, які у сукупності розширяють сучасні уявлення про залучення ПАР1 у механізми розвитку супутніх епілепсій поведінкових розладів.

Актуальність, наукова новизна, теоретичне та практичне значення результатів, представлених у роботі, свідчать про високий науковий рівень здобувачки.

Дисертаційне дослідження Семеніхіної М.О. на тему «Роль протеазаактивованих рецепторів першого типу у патогенезі поведінкових розладів, спричинених епілептичним статусом» повністю відповідає пп. 10, 11 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії (PhD), що затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167, а здобувачка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія».

Офіційний опонент:

д.б.н., професор, завідувач відділу нейрохімії
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна
НАН України
Борисова Тетяна Олександрівна

