

В І Д Г У К

офіційного опонента на дисертаційну роботу Савчук Олени Іванівни
«Участь протеасомного протеолізу в ішемічному ушкодженні мозку»
представлену до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних
наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи визначається важливістю отриманню нових даних про патогенез цього захворювання, результати яких можуть бути використані для вдосконалення старих та розробки нових терапевтичних засобів. Тим не менш, молекулярні зміни, які відбуваються у тканинах мозку за умов ішемії-реперфузії, залишаються маловивченими, а такі дані необхідні для більш повного розкриття механізмів патогенезу ішемічного інсульту.

Ішемічний інсульт є однією з головних причин смертності в більшості країн світу і, зокрема, в Україні. Враховуючи те, що лише близько 20 % осіб, що перенесли інсульт, повертаються до попередньої праці, стає зрозумілим, яке соціальне та економічне значення має ця проблема як для хворого та його родини, так і для держави в цілому.

Адекватне функціонування мозку не можливе без відповідної рівноваги між процесами синтезу та вчасної утилізації протеїнів у зоні пошкодження мозку. Такою внутрішньоклітинною системою деградації зношених протеїнів є убіквітинзалежний протеасомний протеоліз, за рахунок якого руйнується до 90% внутрішньоклітинних протеїнів. Останніми роками з'явилися поодинокі роботи присвячені ролі порушень протеасомного протеолізу в патогенезі ішемічного пошкодження мозку. Видається актуальним дослідження внутрішньоклітинних протеолітичних ферментів (зокрема, протеасом) у тканинах мозку щурів. Слід зазначити, що частота різних варіантів генів, що кодують субодиниці протеасоми (PSMA6 та LMP2) в українській популяції раніше не досліджувалася, а про значення алельного поліморфізму цих генів

в патогенезі ішемічного інсульту майже нічого не відомо.

Зв'язок теми з державними науковими програмами.

Робота виконувалася дисертанкою у рамках ряду наукових програм, які розроблялися у відділі цитології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України протягом 2011-2017 рр. та мали широке коло співробітництва з вітчизняними науковими лабораторіями. Планування об'єму досліджень здійснено здобувачем з урахуванням сучасних вимог до наукових досліджень.

Наукова новизна.

Формування завдань роботи базується на існуючих на теперішній час уявленнях про основні механізми ушкодження нервових клітин при ішемії, а отримані автором результати суттєво розширюють існуючі погляди на цю наукову проблему. Дисертантом наданий широкий огляд інформації, щодо змін, які відбуваються у тканині.

Вперше виміряно всі три види протеолітичної активності протеасоми (хімотрипсिनоподібна, трипсिनоподібна та пептидглютаміл пептидгідролазна) в нервовій тканині щурів і визначено їх зміни за умов моделювання ішемічного інсульту. Одержані дані дозволяють робити висновки стосовно порушень функції протеасоми при ішемічному інсульті та відповідно їх ролі у патогенезі даної патології.

Достовірність і обґрунтованість висунутих автором положень не викликає сумнівів. Експериментальні дослідження виконані із застосуванням великої кількості сучасних високоінформативних морфологічних, біохімічних, електрофізіологічних та молекулярно-генетичних методів.

Здобувачем проведено: аналіз літературних джерел, поставлено задачі дослідження, виконано необхідні експериментальні дослідження, відпрацьовано експериментальне моделювання фокальної ішемії, отримано тканини головного мозку, було вимірено активності протеасомного протеолізу у вищевказаному матеріалі, статистично оброблено, проаналізовано та узагальнено отримані результати.

Діагностику захворювань та відбір хворих для генотипування було проведено у неврологічному відділенні № 1 та №2 Київської міської лікарні №4 під керівництвом професора Л.І. Соколової.

Виходячи з цього можна сказати, що результати дисертаційної роботи Савчук О.І. мають важливе **теоретичне и практичне значення** і вказують на доцільність подальших досліджень у цьому напрямку. Базуючись на одержаних автором результатах, робота має широкі перспективи з точки зору знаходження нових фармакологічних мішеней для розробки інноваційних методів комплексної терапії при ішемічному ушкодженні мозку.

Відносно **структури, дисертація** відповідає вимогам МОН України до кандидатських дисертацій. Вона викладена на 130 сторінках. Робота містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів досліджень, розділ результатів і обговорення результатів дослідження, висновки та список використаних джерел. Робота прекрасно проілюстрована виразними рисунками, мікрофотографіями та таблицями. Перелік використаної літератури налічує 192 посилання. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 7 статей в українських і закордонних виданнях. Основні положення дисертації доповідалися на багатьох вітчизняних та міжнародних наукових конференціях, з'їздах та симпозіумах.

У цілому дисертаційна робота за науковою новизною, виразністю викладення та практичним значенням справляє добре враження. При ознайомленні з дисертацією виникли декілька **дискусійних зауважень та запитань**:

1. У роботі було б доцільно конкретизувати прикладні аспекти використання отриманих результатів, виходячи з участі протеасомного протеолізу в ішемічному ушкодженні головного мозку.
2. У подальших дослідженнях доцільно більше уваги приділити визначенню експресії генів субодиниць конституційної та імунпротеасоми.

3. Питання стосовно експериментальної моделі: чи визначали відсоток виживаності після проведення оклюзії середньої мозкової артерії (ОСМА) у щурів?
4. Поведінкові тести є необхідною складовою доклінічних досліджень на експериментальних моделях ішемічного інсульту. Чому Ви обрали саме тести «Відкрите поле» та «Липка стрічка»?
5. Частоту алельних варіантів Ви вперше визначали у нашій популяції?
Чи взагалі в світі ніхто цього не робив?

Таким чином, дисертація Савчук О.І. є вагомим науковим дослідженням, яке значно розширює сучасні уявлення про роль протеасомного протеолізу в умовах розвитку ішемічного ушкодження нервової тканини.

На підставі викладеного вище можна стверджувати, що дисертаційна робота Савчук О.І. за своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, відповідністю висновків отриманим експериментальним даним повністю відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 зі змінами, внесеними згідно постанови Кабінету Міністрів України №656 від 10.08.2015 року та №1159 від 30.12.2015 року, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а автор заслуговує на присудження їй наукового ступеня за спеціальністю 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин».

Офіційний опонент:

провідний науковий співробітник відділу

генетики людини

Інституту молекулярної біології і генетики

НАН України

Ідентифікаційний

кандидат біологічних наук



Підпис: *Півень О.О.*
посвідчується
Док. наук. К. Мейсак

Півень О.О.