

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента**

на дисертаційну роботу Єгорової О. В. "Високоафінна позитивна модуляція кальцієвих каналів Р-типу агоністами  $\mu$ -опіоїдних рецепторів", представлену на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук по спеціальності біофізика - 03.00.02.

Детальний аналіз дисертації Єгорової О. В. "Високоафінна позитивна модуляція кальцієвих каналів Р-типу агоністами  $\mu$ -опіоїдних рецепторів" дозволяє сформулювати наступні узагальнені висновки щодо актуальності, ступеня обґрунтованості основних наукових положень, висновків, рекомендацій, достовірності, наукової новизни, практичного значення, а також загальної оцінки роботи.

**Ступінь актуальність теми дисертації**

Відомо, що опіоїди являються найдревнішим лікарським засобом. Заміни опіоїдам досі не має, не дивлячись на величезну кількість побічних ефектів з боку ЦНС. Морфій і інші опіоїди є засобами вибору для лікування хронічного болю. Проте головне обмеження до їх тривалого використання - розвиток фізіологічної "толерантності". Сильне зменшення болезаспокійливих ефектів спостерігалось у більшості пацієнтів протягом тривалого застосування наркотичних знеболювальних. На додаток до толерантності, фізіологічна "залежність", яка приводить до необхідності безперервного використання та збільшення доз наркотика, щоб запобігти розвитку симптомів відміни опіоїдів, може виникати у деяких пацієнтів. По цих причинах були винайдені тваринні моделі толерантності, залежності і згубної звички, щоб визначити механізми, які лежать в основі цих складних явищ. Хоча опіоїди здійснюють, головним чином, пригнічуючий вплив на нервову систему, вони опосередковують збуджуючі ефекти у кількох ділянках головного мозку, що відповідають за супраспинальну аналгезію (наприклад, периакведуктальна сіра речовина) чи відчуття ейфорії/винагороди (вентральна ділянка покори). Молекулярні механізми, завдяки яким опіоїди викликають цей ефект, лишаються незрозумілими. Дана робота присвячена вивченню нового механізму регуляції високопорогових кальцієвих каналів агоністами опіоїдних рецепторів. Для вирішення чітко сформульованої проблеми автор правильно визначив перелік конкретних задач.

Актуальність теми також підтверджується тим, що вона пов'язана з темами і програмами науково-дослідних робіт відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, а також грантом для молодих вчених НАН України.

### **Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень і висновків, що сформульовані у дисертації.**

Результати дисертаційної роботи отримані із використанням сучасних методів нейрофізіології. Усі експерименти виконані на високому науковому рівні із використанням складних систем реєстрації і обробки даних. Результати базуються на достатній кількості спостережень і є статистично достовірними. Висновки конкретні, науково-значимі і відображають усі аспекти виконаної роботи.

### **Наукова новизна дисертаційної роботи**

Оцінюючи найважливіші здобутки даного дисертаційного дослідження, варто вказати на те, що досліджений механізм опіоїдної модуляції є принципово новим типом модуляції активності кальцієвих каналів Р-типу. Описана модуляція опіоїдами кальцієвих каналів може виявитись зручним фармакологічним інструментом для специфічної регуляції мозкової діяльності.

### **Практична цінність результатів**

Представлена робота має важливе теоретичне й практичне значення. Вона представляє безсумнівний науковий інтерес для фахівців, що працюють в області фармакології, нейрофізіології і мембранної біофізики. Отримані автором результати мають насамперед фундаментальне значення, оскільки вперше був показаний модулюючий вплив агоністів  $\mu$ -опіоїдних рецепторів на потенціалкеровані кальцієві канали Р-типу. Нові дані по цьому питанню є важливими й у плані формування більш повного уявлення про різні механізми, залучених у регуляцію високопорогових кальцієвих каналів, а також у плані пошуку нових шляхів спрямованого фармакологічного впливу на них.

### **Повнота викладення в наукових працях**

Основні положення дисертації опубліковані в 15 наукових працях, з них: 6 публікацій, що індексуються у наукометричних базах, в т.ч. 3 статті у провідних міжнародних журналах. Обсяг друкованих робіт та їх кількість відповідають вимогам МОН України щодо публікації основного змісту дисертації на здобуття наукового



ступеня кандидата біологічних наук. Зміст автореферату є ідентичним до змісту дисертації і достатньо повно відображає основні положення дослідження.

### **Аналіз змісту дисертації**

Дисертаційна робота написана за загальноприйнятою схемою, і містить у собі: вступ, огляд літературний даних, опис об'єкта і методів дослідження, отримані результати, їхнє обговорення, висновки й перелік використаних літературних джерел, що складається з 228 посилань. Робота викладена на 133 сторінках машинописного тексту й ілюстрована 42 рисунками та 2 таблицями. В огляді літератури детально розглянуті питання, що стосуються молекулярної фізіології кальцієвих каналів, описані основні блокатори цих каналів, механізми модуляції активності кальцієвих каналів, зокрема, за допомогою гетеротримерних G-білків. У розділі “методика досліджень” даний вичерпний опис методів й об'єктів дослідження. Наступні розділи дисертації присвячені дослідженню модулюючого впливу опіоїдів на високопорогові кальцієві канали.

Загалом можна зазначити, що дисертація є закінченою науковою роботою, в якій отримані нові наукові результати, що мають теоретичну та практичну цінність.

### **Дискусійні положення та зауваження щодо дисертаційного дослідження**

В процесі рецензування роботи виникли деякі зауваження та ряд запитань, які можуть бути предметом дискусії. А саме:

1. Відомо, що блокатори кальцієвих каналів такі як токсини *Conus. spp.* чинять негативний вплив на G-білок опосередковану модуляцію кальцієвих каналів опіоїдами. Чому в своїй роботі Ви не дослідили вплив блокаторів кальцієвих каналів на виявлений Вами ефект?
2. Чому Ви не використали коклюшний токсин для специфічного блокування  $G_i/G_o$ -білків? Чому Ви не використали також короткі пептиди - інгібітори G-білків?
3. Чому в цілі роботи навіть не згадується можлива роль G-білків в регуляції активності кальцієвих каналів P-типу?
4. Є зауваження до ілюстративного матеріалу. На секторальних діаграмах рис. 1-3 не позначено, що, власне, кожен сектор відображає. На рис. 2 фрагменти Б і В переплутані. Не зовсім зрозуміла роль рис. 9 в авторефераті, на якому ніяких змін досліджуваних параметрів не зафіксовано.

Зроблені зауваження та поставлені запитання не знижують теоретичної та практичної цінності дисертації.

**Висновок про відповідність роботи вимогам Порядку присудження наукових ступенів затвердженого постановою Кабінету Міністрів України**

За критеріями актуальності, новизни, науково-методичного рівня, теоретичного значення, аргументованості висновків, повноті викладення результатів у наукових публікаціях, дисертаційна робота Єгорової Олени Володимирівни "Високоафінна позитивна модуляція кальцієвих каналів Р-типу агоністами  $\mu$ -опіоїдних рецепторів" є закінченим науковим дослідженням, яке відповідає всім вимогам "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.02 – біофізика.

Офіційний опонент -

докт. мед. наук, професор,

завідувач відділу експериментальної терапії

Державна установа «Інститут фармакології

та токсикології НАМН України»



А.І. Соловйов

Підпис проф. Соловйова А.І. засвідчую:

Вчений секретар

Державної установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», к.ф.н.

А. А. Царенко