

Голові разової спеціалізованої
вченої ради ДФ 20.051.188
Карпатського національного університету
імені Василя Стефаника,
доктору біологічних наук,
професору Семчишин Галині Миколаївні

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата біологічних наук, доцента
кафедри біохімії та біотехнології
Карпатського національного університету імені Василя Стефаника
Мосійчук Надії Михайлівни
на дисертацію Балацького Віталія Андрійовича
**«Взаємозв'язок між оксидативним стресом і запаленням у мишачій моделі
посттравматичного стресового розладу»,**
подану на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія

Актуальність обраної теми. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – це багатогранне психологічне порушення, яке може виникнути внаслідок впливу травматичних подій. Етіологія та прогресування ПТСР охоплюють численні генетичні та нейрохімічні чинники, що складно взаємодіють між собою. Повне розуміння цих базових механізмів і чинників, які впливають на виникнення та розвиток ПТСР, має вирішальне значення для створення ефективних стратегій профілактики та лікування. Каталітичні чинники відіграють важливу роль у формуванні перебігу та тяжкості ПТСР і його симптомів. Ці чинники включають порушення регуляції осі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, зміни рівня глюкокортикоїдів, дисбаланс нейромедіаторів (порушення у функціонуванні серотоніну, дофаміну та норадреналіну), маркери запалення, епігенетичні зміни та генетичні варіації у генах, пов'язаних зі стресовою реакцією та резистентністю. Крім того, оксидативний стрес відіграє певну роль у патофізіології ПТСР.

Для просування досліджень ПТСР, особливо його молекулярних механізмів, а також для створення молекулярної основи відкриття нових лікарських засобів проти цього розладу, необхідні добре валідовані тваринні моделі. Проте розробка таких моделей є складним процесом через фізіологічні, поведінкові, емоційні та когнітивні зміни, що виникають після травматичного впливу. На сьогодні не існує повністю валідованої тваринної моделі ПТСР, хоча кілька стресових парадигм імітують поведінкові симптоми та неврологічні зміни, характерні для цього розладу. У зв'язку з цим, дисертаційна робота Віталія Балацького, яка присвячена вивченню поведінкових, біохімічних та молекулярно-біологічних змін, які виникають у

мишей під впливом різних типів стресових чинників, що імітують ПТСР, без сумніву є актуальною та потрібною у практичному відношенні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота була виконана на кафедрі біохімії та біотехнології Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, в межах наукової тематики кафедри «Пошук маркерів посттравматичного стресового розладу на основі показників оксидативного стресу та запалення» (№ держреєстрації – 0123U101790, з 27 березня 2023 по 31 грудня 2025 року).

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. Для досягнення поставленої мети дисертантом сплановані та проведені експерименти, які дозволили отримати відповіді на поставлені завдання. Окреслені завдання розкриті в результатах та обговореннях. Сформульовані у роботі положення і твердження є добре обґрунтованими, обговореними та співставленими з відповідними експериментальними роботами в галузі. Результати та висновки відповідають поставленій меті і завданням дисертаційної роботи. Набір лабораторних експериментальних методів та методик є оптимальним для реалізації поставлених завдань. Робота написана державною мовою, а отримані висновки є достатньою мірою логічними, послідовними та обґрунтованими. Основні положення і висновки роботи у повній мірі відповідають спеціальності 091 – Біологія.

Структура дисертації. Загальний обсяг дисертації - 191 сторінка, набрані на комп'ютері відповідно до вимог щодо оформлення дисертації. Складається робота зі анотації двома мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, результатів роботи, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, переліку використаних джерел, який включає 273 джерела. Робота містить 27 рисунків та 6 таблиць.

Анотація написана двома мовами та висвітлює основний зміст всіх розділів дисертації.

В **огляді літератури** детально описано методи індукції стресу у гризунів та поведінкові тести для оцінки ознак стресу, а також охарактеризовано існуючі моделі ПТСР на мишах, їхні обмеження та прогалини в дослідженнях. Розглянуто потенційний вплив ПТСР на біохімічні процеси в живих організмах. Зокрема, охарактеризовано молекулярно-біохімічні зміни, спричинені дисбалансом у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, яка першочергово реагує на стрес. Огляд літератури містить ілюстровані схеми щодо потенційних механізмів індукції оксидативного стресу та метаболічних порушень внаслідок ПТСР, що значно покращує сприйняття матеріалу читачем.

У розділі «**Матеріали та методи дослідження**» чітко описано та проілюстровано дизайн експериментів, а також протоколи проведення поведінкових тестів, біохімічного та гематологічного аналізу крові, визначення маркерів запалення й антиоксидантного статусу тканин. Опис

деяких методик (зокрема, тесту піднесеного плюс лабіринту) виконано у менш науковому стилі, проте це не впливає на загальний контекст.

Розділи 3-5 описують послідовно отримані експериментальні результати та їх обговорення. **Розділ 3** представляє результати, отримані при вивченні довгострокових ефектів фізичних, соціальних та психологічних стресових факторів. Результати описані у логічній послідовності та проаналізовані із застосуванням аналізу головних компонентів. Значущим доповненням розділу є узагальнююча схема з потенційними механізмами задіяними у відповідь на стрес. Проте, деякі результати не зовсім зрозуміло описані. Зокрема, з рисунку 3.1. не зрозуміло на який день проводили поведінкові тестування, при цьому в тексті що передує рисунку згадується тільки 10 та 28 день, і нічого не пише про 56 день. Також, не зрозуміло, як представлені дані та скільки повторів представлено. Також виникає питання чому евтаназія та забір матеріалу для біохімічного дослідження проводився на 156 день, якщо вже на 56 день не спостерігалось поведінкових змін у тварин. Чим автор керувався при виборі часових рамок експерименту.

Розділ 4 присвячений дослідженню вікових та статевих відмінностей у поведінкових, гематологічних та біохімічних параметрах у мишей як наслідок одноразового тривалого стресу. З опису результатів поведінкових тестів не зрозуміло, що вони проводилися в різний період після ОТС. Як обирали послідовність проведення кожного з використаних тестів та чи може послідовність впливати на результати поведінкових тестів. Також в описах до деяких рисунків відсутня інформація про кількість повторів та як представлені дані на рисунку. Знову ж таки виникає питання чому після останнього поведінкового тесту тварин продовжували утримувати ще достатньо довго до евтаназії та забору біологічного матеріалу.

У **розділі 5** наводяться результати, отримані при дослідженні впливу стресу стимуляцією електричним струмом якої можна уникнути на поведінкові та метаболічні показники у мишей. Не зрозуміло з якою метою визначали масу органів у тварин у даному експерименті. Також не зрозуміло чим обумовлений вибір печінки як органу для подальших досліджень біохімічних параметрів.

Загалом, наведені коментарі не знижують цінність роботи та не впливають на загальну оцінку.

На основі результатів проведеного дослідження дисертантом сформульовано 6 висновків, які відповідають поставленим завданням.

Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та отриманих результатів. Вперше встановлено, що як гострі (обмеження руху, звук хижака електрична стимуляція), так і хронічні (соціальна ізоляція) травматичні фактори викликають довготривалі зміни в імунній та метаболічній реакції самців мишей. Показано, що специфічні типи стресу по-різному модулюють експресію ключових генів стресової (SGK1, PARGC1A, FKBP5) та імунної (CCL2, CYP1A1, IL-1 β) відповіді в корі головного мозку. Вперше виявлено,

що стрес від звуку хижака достовірно підвищує кількість лейкоцитів, а соціальна ізоляція – рівень прозапальних маркерів навіть через п'ять місяців після впливу.

Повнота викладу основних наукових положень. Відповідає встановленим вимогам Міністерства освіти і науки України. За матеріалами дисертації опубліковані 9 праць, зокрема дві статті – у міжнародних наукових виданнях, які індексуються наукометричними базами даних Scopus та Web of Science та відносяться до першого і другого кuartилів (Q1 і Q2) відповідно до класифікації SCImago Journal, одна стаття опублікована в науковому фаховому виданні категорії «Б», та 6 тез доповідей наукових конференцій.

Дискусійні питання, побажання та зауваження:

1. Чи визначали споживання їжі тваринами впродовж експериментів, адже, як відомо, стрес може впливати на апетит у тварин? Чи визначали масу тіла тварин на початку та наприкінці кожного експерименту?
2. Чим обґрунтований вибір маркерів оксидативного стресу, які визначалися у роботі. Чому саме ПОЛ, СОД, ГП та GST?
3. Чи відомо щось про адаптацію до стресу і час, необхідний для мишей, щоб адаптуватися до довготривалого стресу?

Висновок

Загалом, вважаю що, за актуальністю, науково-теоретичним рівнем, новизною постановки та розв'язанням проблем і практичним значенням дисертаційна робота Балацького Віталія Андрійовича «Взаємозв'язок між оксидативним стресом і запаленням у мишачій моделі посттравматичного стресового розладу», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 р., №44, а здобувач заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія, за спеціальністю 091 – Біологія.

Рецензент

кандидат біологічних наук, доцент
кафедри біохімії та біотехнології
Карпатського національного університету
імені Василя Стефаника

Надія МОСІЙЧУК