

## **ВИСНОВОК**

наукового керівника к.б.н., старшого наукового співробітника

відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран

Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

**Котлярової Анни-Малгожати Борисівни**

на дисертаційну роботу

**Надтоки Сергія Олександровича**

«Модуляція високопровідних катіонних каналів ядерної мембрани нейронів

Пуркінє мозочка щурів лігандами адренергічних і холінергічних

рецепторів»

виконану на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 09 Біологія

за спеціальністю 091 Біологія

Надтока Сергій Олександрович у 2022 році закінчив Київський національний університет імені Тараса Шевченка, здобувши ступінь магістра за спеціальністю «091 Біологія», та того ж року вступив до аспірантури Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у відділ фізико-хімічної біології клітинних мембран. Під час навчання в аспірантурі та виконання дисертаційної роботи у відділі Сергій опанував сучасні підходи до електрофізіологічного вивчення іонних каналів, експериментальні методи роботи з нейронами, метод петч-клемп, методи виокремлення та ідентифікації ядер нейронів різних типів, визначення амплітуди струму через іонні канали, їх провідності та ймовірності перебування у відкритому стані, а також статистичні методи обробки результатів. Окрім виконання власних досліджень, Надтока С.О. долучався до навчання студентів основним експериментальним методам у межах виконання ними курсових і дипломних робіт у лабораторії. Окремо варто зазначити високий рівень теоретичної підготовки дисертанта з теми електрофізіології іонних каналів, будови ядерної мембрани та принципів ядерного транспорту, а також критичність

мислення і схильність до самостійної перевірки існуючих методологічних підходів. Здобувач володіє навичками чіткого й змістовного представлення наукових результатів, що підтверджується його успішними виступами на наукових конференціях, де він неодноразово посідав призові місця. Загальний рівень знань та навичок Надтоки С.О. повністю відповідає восьмому рівню Національної рамки кваліфікацій, і дає змогу самостійно планувати і реалізовувати наукові дослідження, а освітньо-наукова програма виконана здобувачем у повному обсязі.

У зв'язку з тим, що вивільнення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  з внутрішньоклітинних депо зумовлює необхідність існування протитоку позитивно заряджених іонів у протилежному напрямку, а катіонні канали, які забезпечували б підтримання такого струму, не є однозначно ідентифікованими, актуальність дисертаційної роботи Надтоки С.О. полягає у дослідженні властивостей високопровідних катіонних каналів (LCC-каналів) ядерної мембрани, які розглядаються як можливі кандидати на цю роль. Ці канали є одними з найпоширеніших спонтанно активних іонних каналів внутрішньої ядерної мембрани нейронів Пуркінє мозочка та характеризуються високою провідністю до моновалентних катіонів, однак їх будова та особливості функціонування залишаються невідомими. Раніше виявлено, що нейротоксин II, нікотин та тубокурарин, які є модуляторами нікотинових холінорецепторів, також чинять інгібувальний вплив на LCC-канали ядерної мембрани, водночас відомі інгібітори  $\text{K}^+$  каналів, а саме 4-амінопіридин та тетраетиламоній, на них не впливають. З огляду на це, науковий інтерес становить перевірка, чи притаманна здатність до модуляції LCC-каналів іншим агоністам та антагоністам холінорецепторів, а також представникам модуляторів адренорецепторів, дія яких на ці канали не була досліджена раніше.

Таким чином, метою дисертаційної роботи Надтоки С.О. стало охарактеризувати вплив адреномодуляторів, а також модуляторів

нікотинових та мускаринових холінорецепторів на LCC-канали ядерної мембрани нейронів Пуркінє мозочка щурів.

Відповідно до цієї мети, було сформульовано такі **завдання дослідження**:

1. Дослідити електрофізіологічні властивості LCC-каналів за дії модуляторів нікотинових холінорецепторів.
2. Визначити вплив на LCC-канали модуляторів мускаринових холінорецепторів.
3. З'ясувати властивості LCC-каналів під впливом модуляторів адренорецепторів.
4. Порівняти вплив досліджених сполук і визначити, які речовини є найбільш ефективними модуляторами LCC-каналів.

У дисертаційній роботі Сергія було вперше вивчено особливості регуляції електрофізіологічних параметрів LCC-каналів ядерної мембрани залежно від класу фізіологічно активних речовин, що становить **наукову новизну** проведених досліджень. Крім цього, було встановлено специфічність дії сполук, залежно від того, на які саме домени LCC-каналів — ендонуклеарні чи перинуклеарні — вони впливали. Більшість із досліджених речовин, а саме векуроній, мекаміламін, панкуроній, пілокарпін, платифілін, атропін, норадреналін, адреналін, ізопреналін та пропранолол не були раніше досліджені у контексті їх здатності модулювати LCC-канали у жодній із конфігурацій застосування, тоді як вплив деяких сполук, зокрема карбахоліну та ацетилхоліну, раніше досліджували на кардіоміоцитах, і він виявився відмінним від того, який встановлено у нейронах Пуркінє.

Результати проведених досліджень мають **теоретичне значення** для розуміння особливостей функціонування та модуляції LCC-каналів, а також дають змогу здійснювати цільове регулювання окремих параметрів функціональної активності цих каналів, що становить **безпосереднє практичне значення** отриманих результатів. Таке регулювання може бути

використане як при подальшому вивченні цих каналів, так і для коригування процесу вивільнення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у збудливих клітинах у разі підтвердження участі LCC-каналів у створенні катіонного протитоку під час виходу цих іонів з клітинних депо.

У процесі виконання дисертаційної роботи здобувач продемонстрував високий рівень самостійності і відповідальності, був активно залучений до реалізації наукових програм та грантів. Дисертантом було опрацьовано значну кількість наукових джерел за тематикою дослідження. Отримані результати відповідають сучасним науковим уявленням у галузі фізико-хімічної біології клітинних мембран та біофізики іонних каналів. **Висновки та наукові положення, викладені у роботі дисертанта, є належним чином аргументованими та науково обґрунтованими.** Сформульовані у дисертації наукові концепції та висновки базуються на результатах оригінальних експериментальних досліджень, аналіз та обговорення цих результатів викладені логічно і послідовно, із застосуванням системного підходу та критичного осмислення здобутків вітчизняних та зарубіжних вчених.

**Матеріали дисертації викладені у 15 наукових працях, зокрема 5 статтях у фахових наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science та/або Scopus, а також 10 тезах доповідей на українських і міжнародних наукових конференціях.**

**Особистий внесок здобувача** полягає у виконанні значної частини експериментальних досліджень, статистично-математичному опрацюванні одержаних результатів, самостійному аналізі літературних джерел, описі та графічному представленні результатів, а також у їх зіставленні з даними попередніх досліджень. Внесок інших співавторів відображено у публікаціях.

**Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом МОН України №40 від 12.01.2017 року зі змінами та доповненнями, внесеними наказом МОН України №759 від 31.05.2019 року, та вимогам Порядку присудження ступеня доктора**

філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року (у чинній редакції).

**Дисертаційна робота виконана з дотриманням принципів академічної доброчесності та не містить порушень, що підтверджується результатами перевірки на академічний плагіат, є вичерпною, а викладення матеріалів дослідження є логічним і стилістично грамотним. Вважаю, що під час виконання дисертаційної роботи Надтока Сергій Олександрович проявив себе як компетентний та відповідальний фахівець, здатний до самостійної наукової діяльності. Засвідчую, що дисертаційна робота на тему «Модуляція високопровідних катіонних каналів ядерної мембрани нейронів Пуркінє мозочка щурів лігандами адренергічних і холінергічних рецепторів» є завершеною науковою працею, що є результатом самостійного дослідження на актуальну тему, виконана на належному рівні та відповідає встановленим вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, тому рекомендую її до офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю «091 Біологія».**

Науковий керівник:

кандидат біологічних наук,  
старший науковий співробітник  
відділу фізико-хімічної біології  
клітинних мембран

Інституту фізіології ім. О.О.

Богомольця НАН України



Анна-Малгожата КОТЛЯРОВА

