

ВІДГУК
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Кулика Вячеслава Борисовича
“ОПІОЇДЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ АКТИВНОСТІ P2X3-РЕЦЕПТОРІВ У
НЕЙРОНАХ СПІНАЛЬНИХ ГАНГЛІЇВ”
на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю
03.00.13 – фізіологія людини і тварин

Загальновизнано, що знеболювальний ефект опіоїдів зумовлений їх дією на ЦНС. Однак на сьогодні існують переконливі свідчення на користь того, що аналгетичний ефект опіоїдів може досягатися шляхом активації опіоїдних рецепторів на периферії в первинних сенсорних нейронах, що відбувається наприклад при запальних процесах. З огляду на те, що периферична опіоїдна аналгезія має низку переваг над центральною, з'ясування молекулярних механізмів такого знеболання є надзвичайно актуальним. Беручи до уваги функціональне призначення опіоїдних та P2X3 рецепторів у організмі, дослідження їх взаємодії на клітинному рівні набувають особливого значення.

З огляду на зазначене актуальність теми дисертаційної роботи не викликає сумніву.

Дисертаційну роботу Кулика Вячеслава Борисовича Роботу виконано відповідно до загального плану наукових досліджень відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України.

В процесі виконання роботи автором отримано низку пріоритетних даних. Вперше встановлено існування подвійного впливу ендogenous агоніста опіоїдних рецепторів – лейенкефаліну (ЛЕК) на струми, опосередковані P2X3-рецепторами у соматосенсорних нейронах спінальних гангліїв щурів. Встановлено, що вплив ЛЕК на P2X3-опосередковані струми в сенсорних нейронах забезпечується низкою G-білок-спряжених процесів.

Доведено, що ЛЕК не впливає на десенситизацію P2X3-рецепторів, а амбівалентна дія опіюїда на зазначені рецептори може опосередковуватися активацією чутливих до токсину кашлюку Gi/o- та нечутливих до цього токсину – Gq-білків. Зокрема, вперше доведено, що зв'язування ЛЕК з μ -опіюїдними рецепторами призводить до одночасної активації G-білків обох типів, які мали б справляти подвійний вплив на P2X3-рецептори. Відповідно, вперше показано, що ендogenous агоніст опіюїдних рецепторів викликає два протилежно спрямовані впливи на P2X3-рецептори нейронів СГ, причому обидва ефекти опосередковані активацією фосфоліпази С.

Існування різноспрямованих ефектів викликаних ЛЕК мають істотне практичне значення для розуміння проблем, пов'язаних з добре відомим переходом інгібуючої дії опіюїдів (аналгезії) до стимулюючих ефектів (розвитку гіпералгезії та/або алодинії) в умовах хронічного застосування опіюїдів. З'ясування біохімічних шляхів, що змінюють чутливість до опіюїдів є важливим завданням для майбутніх досліджень у галузі фізіології та фармакології болю.

Достовірність наукових положень, що виносяться на захист, базується на великому масиві одержаних експериментальних даних.

Роботу побудовано за традиційною для дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук схемою.

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, викладення результатів дослідження, обговорення результатів, висновків та списку використаних джерел. Список використаної літератури охоплює 209 найменувань. Робота викладена на 128 сторінках та проілюстрована 24 рисунками.

Вступ містить достатню аргументацію актуальності роботи, постановку мети та відповідних завдань дослідження, обґрунтування наукової новизни дослідження та практичної цінності отриманих результатів,

що виносяться на захист. У вступі також зазначено особистий внесок здобувача.

Огляд літератури складається з дев'яти підрозділів. На початку дисертантом представлено сучасні уявлення про пуринергічні рецептори. Розглянуто питання особливостей їхньої експресії в сенсорних нейронах та електрофізіологічні властивості P2X3-рецепторів. Висвітлено фармакологічні властивості P2X3-рецепторів. Особливу увагу присвячено модуляція P2X3-рецепторів вторинними месенджерами. В цьому контексті розглянуто вплив фосфоінозитидів на регуляцію активності P2X3-рецепторів та вплив протеїнкіназ на регуляцію активності P2X3-рецепторів. Надалі розглянуто фізіологічну роль P2X3-рецепторів в умовах патології. Для цього розглянуто питання опіоїдних рецепторів периферичних сенсорних нейронів, утворення опіоїдних пептидів в імунних клітинах та сенсорних нейронах та значення ендогенної опіоїдної системи у механізмах антиноціцепції.

Матеріал, викладений в огляді літератури, свідчить про високу наукову ерудицію дисертанта та здатність до критичного аналізу і узагальнення фактичного матеріалу.

При виконанні роботи дисертантом застосовано широкий спектр методів сучасної фізіології, що детально описані у розділі “Матеріали і методи досліджень”. Цей розділ демонструє відмінне володіння автором сучасними методичними підходами.

Розділ “Результати власних досліджень” складається з восьми підрозділів.

В першому підрозділі наведено експериментальні дані які свідчать про інгібіторну роль активації опіоїдних рецепторів в регуляції активності P2X3-рецепторів. Дисертантом було досліджено активність P2X3-рецептрів за рівнем P2X3-опосередкованих струмів індукованих прикладанням α, β -Me-АТФ до тестованих нейронів за умови активації опіоїдних рецепторів

