

Голові разової спеціалізованої вченої ради ID 7593
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України
доктору біологічних наук, професору,
заступнику директора з наукової роботи,
завідувачу відділу біофізики іонних каналів
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України
Олені ЛУК'ЯНЕЦЬ

РЕЦЕНЗІЯ

старшого наукового співробітника відділу біофізики іонних каналів Інституту
фізіології імені О.О. Богомольця НАН України,
кандидата біологічних наук Розумної Наталії Миколаївни
на дисертаційну роботу

Надтоки Сергія Олександровича

**«Модуляція високопровідних катіонних каналів ядерної мембрани
нейронів Пуркін'є мозочка шурів**

лігандами адренергічних і холінергічних рецепторів»,

представлену на спеціалізовану вчену раду ID 13029 Інституту фізіології ім.
О.О. Богомольця НАН України для розгляду та проведення разового захисту
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 09 «Біологія» за
спеціальністю 091 «Біологія»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Надтоки С.О. присвячена вирішенню фундаментальної проблеми сучасної біофізики та клітинної фізіології – з'ясуванню механізмів електрохімічної компенсації під час вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних депо. Як відомо, вихід іонів Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо супроводжується зміною електрохімічного градієнта, що потребує компенсаторного входу інших катіонів. Природа каналів, які забезпечують цей протітк, залишається дискусійною, однак у роботі обґрунтовано припускається участь високопровідних катіонних (LCC) каналів ядерної мембрани.

За даними літератури відомо, що класичні блокатори калієвих каналів, зокрема тетраетиламоній, є неефективними, що зумовлює пошук альтернативних фармакологічних підходів. У цьому контексті доцільним є проведене автором дослідження впливу лігандів холінергічних та адренергічних

рецепторів з урахуванням чутливості LCC-каналів до нікотину та деяких токсинів.

Використання нейронів Пуркінє мозочка щурів як модельного об'єкта підсилює значущість роботи, оскільки порушення кальцієвого гомеостазу в цих клітинах пов'язане з розвитком неврологічних розладів, зокрема атаксії. Отримані результати розширюють уявлення про іонний транспорт у ядерній мембрані та створюють підґрунтя для розробки нових підходів до корекції кальцій-залежних патологій.

Наукова новизна отриманих результатів, теоретичне та практичне значення дослідження

У дисертаційному дослідженні Надтока С.О. вперше на нейронах Пуркінє мозочка щурів проведено комплексне дослідження впливу широкого спектру адрено- та холіномодуляторів на електрофізіологічні характеристики LCC-каналів ядерної мембрани. Виявлено специфічні ефекти (зміна амплітуди струму та ймовірності відкритого стану) залежно від сторони прикладання речовини (до ванночки або у піпетку), що вказує на структурну гетерогенність каналів.

Отримані результати поглиблюють розуміння механізмів регуляції іонної провідності ядерної мембрани та узгоджуються з гіпотезою про спільність молекулярних принципів взаємодії LCC-каналів із класичними рецепторами. Водночас вони створюють передумови для цілеспрямованого підбору модуляторів їхньої активності та закладають основу для розробки підходів до модуляції кальцієвої сигналізації.

Результати дисертаційного дослідження здобувача також можуть бути використані для подальших наукових досліджень і, окрім того, рекомендовані для введення як новий матеріал для спецкурсів біофізичного профілю у закладах вищої освіти.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи

Надтока С.О. ґрунтовно підійшов до опрацювання літературних даних із тематики дослідження. Здобувачем проаналізовано ряд фундаментальних досліджень щодо регуляції кальцієвої сигналізації. Під час підготовки та написання дисертаційної роботи дисертантом опрацьовано 165 наукових публікацій з досліджуваної тематики.

Обґрунтованість результатів забезпечено використанням сучасного методу локальної фіксації потенціалу (patch clamp) у конфігурації nucleus attached, що дозволяє реєструвати активність поодиноких каналів. Висновки

базуються на репрезентативній вибірці експериментальних даних та належному статистично-математичному опрацюванні результатів із визначенням рівнів значущості.

Представлені на сучасному науковому рівні результати дисертаційного дослідження Надтоки С.О., пройшли апробацію на 10 вітчизняних та міжнародних конференціях.

Зв'язок роботи з державними науковими програмами, темами, планами

Дисертаційна робота Надтоки С.О. виконана у відділі фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України під керівництвом старшого наукового співробітника, кандидата біологічних наук Котлярової Анни-Малгожати Борисівни. Робота здобувача пов'язана з планами науково-дослідних робіт відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран, а саме провадилась у межах відомчих тематик «Молекулярні механізми неврологічних розладів та можливі шляхи їх корекції» (№ державної реєстрації 0124U001713, 2024-2028 рр.), «Молекулярно-генетичні та фармакологічні засоби впливу на клітинні механізми неврологічних розладів» (№ державної реєстрації 0118U007343, 2019-2023 рр.), «Клітинні та молекулярні механізми функціонування нейронів головного та спинного мозку в нормі та патології» (№ державної реєстрації 0116U004473, 2017-2021 рр.), а також із використанням речовин, придбаних на кошти гранту Національної академії наук України «Фармакологічна чутливість та експресія катіонних каналів великої провідності у ядрах клітин різного типу» (№ державної реєстрації 0121U112012, 2021-2022 рр.).

Структура, обсяг і повнота викладення матеріалів дисертації

Дисертаційна робота Надтоки С.О. оформлена згідно нових вимог ДАК МОН України (наказ МОН України від 12.01.17 №40). Загальний обсяг дисертації становить 171 сторінку, з яких 130 сторінок становить основна частина, до якої входить вступ, 4 розділи дисертації та висновки. Результати систематизовані у 5-ти таблицях, кількість рисунків у роботі становить 46, з яких 36 відображають безпосередні результати власних досліджень, що вказує на детально проведене та систематизоване дослідження.

Основні положення дисертації здобувача висвітлено у 5 наукових статтях, опублікованих у виданнях, що індексуються в базах даних Scopus/Web of Science; із них 3 статті – у «Фізіологічному журналі» (українське фахове наукове видання), 1 стаття – у журналі «Neurophysiology» (українське фахове наукове видання), 1 стаття – у журналі «Acta Neurobiologiae Experimentalis»

(закордонне фахове наукове видання), а також у 10 тезах доповідей на конференціях.

Академічна доброчесність

Дисертаційна робота Надтоки С.О. успішно пройшла перевірку на дотримання автором принципів академічної доброчесності.

Запитання до дисертанта:

1. У роботі більшість речовин досліджувалися у концентрації 1 ммоль/л. Це перевищує фізіологічні рівні нейромедіаторів у синаптичній щілині або ядрі. Чи можна екстраполювати ці дані на реальні процеси в живому нейроні?

2. Ви зазначаєте, що вплив мекаміламіну, атропіну та ізопреналіну на LCC-канали супроводжувалося ефектом миготіння цих каналів, особливо вираженим за дії ізопреналіну. Який, на вашу думку, механізм цього ефекту.

Зауваження до дисертації

1. У тексті зустрічаються окремі технічні помилки (наприклад, написання "ізопротеринол" та "ізопреналін" для однієї речовини).

2. У розділі "Обговорення" доцільно було б розширити порівняння отриманих даних із результатами на інших типах клітин (наприклад, згадуваними кардіоміоцитами), щоб підкреслити тканино специфічність виявлених ефектів.

Проте вказані зауваження не знижують високий рівень виконання роботи дисертанта та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

Загальний висновок

Представлена Надтокою Сергієм Олександровичем дисертаційна робота на тему «Модуляція високопровідних катіонних каналів ядерної мембрани нейронів Пуркінє мозочка щурів лігандами адренергічних і холінергічних рецепторів» подана на здобуття ступеня доктора філософії, за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, доцільністю використаних методичних підходів, теоретичним та практичним значенням, обсягом виконаних досліджень, змістом та оформленням відповідає 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, вимогам до оформлення

дисертації, затвердженим наказом МОН України №40 від 12 січня 2017 року (зі змінами, внесеними наказом МОН України №759 від 31 травня 2019 року), та відповідає напрямку досліджень освітньо-наукової програми Біологія (Біофізика; Фізіологія людини і тварин; Патологічна фізіологія) третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України зі спеціальності «091 Біологія».

Рецензент

старший науковий співробітник
відділу біофізики іонних каналів
Інституту фізіології імені О.О. Богомольця
НАН України
nata_nr@biph.kiev.ua

к.б.н.

Наталія РОЗУМНА



Nataliya Rozumna
[Signature]