

## ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу *Малєєвої Галини Василівни* «Модуляція функції та експресії гліцинових рецепторів у різних клітинних системах», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин

**Актуальність дослідження.** Дисертаційна робота Малєєвої Галини Василівни є оригінальним дослідженням вкрай важливої фундаментальної проблеми, яка пов'язана із з'ясуванням того, як побудована та функціонує гальмівна гліцінергійна система не лише спинного мозку чи стовбура, а й такої структури як гіпокамп. Справа в тому, що як показано в останні роки, гліцінергійна система активно залучена до фізіологічних механізмів формування больових відчуттів, сприйняття зорових та слухових подразників. З іншого боку встановлено, що порушення нормальної роботи саме гліцинових рецепторів в різних структурах проміжного і кінцевого мозку може призводити до розвитку таких патологій ЦНС як гіперплексія та епілепсія.

Важливим є і те, що рівень активності гліцінергійної системи може впливати на стан нервової тканини після порушення мозкового кровообігу різного генезу. За одних умов гліцин і певні типи рецепторів можуть значно погіршувати цей стан, а за активації інших типів гліцинових рецепторів враження нервових елементів може значно послаблюватися. Саме тому цілком доцільним є експериментальне дослідження особливостей функціонування гліцинових рецепторів за умов киснево-глюкозної деривації та пошук нових специфічних модуляторів гліцинових рецепторів, які б дозволили цілеспрямовано і ефективно корегувати активність різних типів гліцинових рецепторів. Актуальним також є

вивчення нових клітинних систем, що можуть бути використані для дослідження гліцинових рецепторів людини у нормі та при патології.

Виходячи з всього викладено вище, вважаю, що рецензована робота є цілком актуальною, як з точки вирішуваних в ній фундаментальних питань, так і практичного застосування її результатів.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами і темами**

Дисертаційна робота є частиною науково-дослідних робіт відділу цитології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України: «Ендогенна та фармакологічна регуляція внутрішньоклітинної та міжклітинної сигналізації в клітинах нервової системи в нормі та патології» (2011-2012 рр., номер державної реєстрації 0110U004750), «Клітинні сигнальні системи в нормі та патології» (2014-2018 рр., номер державної реєстрації 0113U007273) та Інституту Системних Нейронаук (Марсель, Франція) «Функції та модуляція рецептор-керованих каналів».

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Автором встановлено достатню кількість принципово нових фактів, важливих для розвитку сучасних уявлень про нейрофізіологічні механізми функціонування гліцинергійної системи мозку за умов норми, патологічних станів.

Зокрема встановлено, що киснево-глюкозна депривація впливає на поверхневу експресію гліцинових рецепторів у клітинах гіпокампа, а саме, спричинює зниження кількості гліцинових рецепторів на поверхні пірамідних нейронів, не змінюючи їхньої експресії на клітинах глії. Вперше показано, що гінкголева та ніфлумова кислоти є модуляторами активності гліцинових рецепторів, вивчено особливості їх взаємодії із різними субодиницями рецептора та показано імовірні локуси зв'язування модуляторів із ним. Встановлено, що нейрони, генеровані із фібробластів людини, експресують на своїй поверхні гліцинові рецептори та

представляють собою багатообіцяючу модель для вивчення гліцинових рецепторів людини.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Зважаючи на те, що ішемія мозку спричинює комплексні зміни функціонування ЦНС тому для розробки ефективних засобів запобігання її негативним наслідкам важливим є усебічне вивчення процесів, що її супроводжують. У даному дослідженні продемонстровано, що при киснево-глюкозній депривації спостерігається зниження кількості гліцинових рецепторів на поверхні нервових клітин, що може призводити до посилення нейрональної деполяризації та розвитку ефектів ексайтотоксичності. Отже, стимуляція роботи гліцинергічної системи може стати перспективним напрямком пошуку засобів нейропротекції. Нові модулятори гліцинових рецепторів, виявлені у даному дослідженні, можуть бути використані для впливу на їх активність, а також для встановлення фундаментальних механізмів взаємодії гліцинових рецепторів із фармакологічними речовинами. Присутність гліцинових рецепторів на поверхні нейронів, генерованих із фібробластів людини, свідчить про можливість використання даного типу клітин для дослідження функціонування та патологій гліцинових рецепторів людини.

Отримані в даній роботі відомості про фундаментальні механізми функціонування гліцинергічної системи мозку заслуговують використання при читанні загальних та спеціальних курсів для студентів кафедр нормальної і патологічної фізіології медичних університетів та кафедр фізіології класичних університетів.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень**

Дисертаційне дослідження Малєєвої Г. В. виконане із застосуванням сучасних методів електрофізіології та імуногістохімії, вибір яких є доцільним та відповідає поставленим задачам. Усі проведені дослідження



містять у собі необхідний і валідний контроль, що не залишає сумніву у високій достовірності отриманих результатів. Висновки базуються на значному об'ємі експериментального матеріалу, що був проаналізований із використанням адекватних статистичних методів. Дисертантом опрацьовано значну кількість сучасних наукових даних, що дозволило здійснити коректну та аргументовану інтерпретацію отриманих результатів.

**Повнота викладу наукових положень і рекомендацій, сформульованих в дисертації, в опублікованих роботах.** Основні

результати дисертації опубліковано у 15 наукових працях: 7 статей у наукових журналах та 8 тез доповідей на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях. Дані роботи виконані на високому науковому рівні та відображають основний зміст дисертації. Особистий внесок пошукувача є достатнім.

**Відповідність дисертації вимогам ДАК України.** Дисертаційна робота Малесєвої Г.В. побудована згідно вимог ДАК України і включає в себе всі відповідні розділи.

Дисертаційна робота викладена на 140 сторінках, складається з вступу, чотирьох розділів: огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження, обговорення результатів дослідження, висновків і списку з 158 джерел літератури. Дисертація ілюстрована 69 рисунками.

У вступі автор поряд із висвітленням сучасного стану та актуальності вирішуваних питань чітко визначає мету та конкретні завдання своєї роботи.

Літературний огляд включає в себе глибокий аналіз експериментальних даних, які зачіпають вирішувані в дисертаційній роботі

питання. Написаний логічно і послідовно, він свідчить про здатність автора до критичного осмислення і теоретичного узагальнення різномірних даних. Літературний огляд цілком переконує в необхідності і важливості досліджень даної роботи.

Розділ власних досліджень починається з характеристики та висвітлення методичних прийомів дослідження їх інформаційного та матеріального забезпечення. Доцільність в застосуванні запропонованих методик та підходів не викликає ніякого сумніву. Представлений тут матеріал свідчить про вільне володіння здобувачем найсучаснішими методами молекулярно-біологічних та електрофізіологічних досліджень та статистичної обробки результатів досліджень.

Результати досліджень, представлені в третьому розділі, викладені чітко і послідовно та проілюстровані високоінформативними 69 рисунками. Статистична достовірність результатів досліджень підтверджена великою кількістю фактичного матеріалу. Продемонстровано, що киснево-глюкозна депривація може впливати на кількість гліцинових рецепторів, експресованих на поверхні пірамідних нейронів СА1 зони гіпокампа. Дисертантом було виявлено два нових модулятори гліцинових рецепторів – гінголеву та ніфлумову кислоти, та вивчено їх вплив на різні субодиниці рецептора. Окрім того, виявлено гліцинові рецептори на поверхні нейронів, генерованих із індукованих плюрипотентних клітин, що робить їх перспективною моделлю для вивчення даного типу рецепторів. Розділ 3 добре проілюстрований, викладення є логічним та структурованим.

У четвертому розділі дисертації здобувач провів аналіз отриманих результатів, порівняв їх з даними літератури і детально обговорив. Важливо підкреслити широке залучення автором при обговоренні

результатів різних точок зору і підходів, залучення даних найсучасніших досліджень.

**Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.** При розгляді роботи виникла необхідність зробити ряд зауважень і побажань.

1. В роботі як одна із експериментальних моделей ішемічного враження мозку та її вплив на експресію гліцинових рецепторів використана киснево-глюкозна деривація зрізів гіпокампу впродовж 30 хвилин, однак при її описі не зовсім зрозуміло, чому було вибрано саме такий часовий проміжок, а також не вказується за яких температур проводилася сама процедура депривації.
2. Вкрай цікавими є дані автора про те, що гінкголева кислота, яка є компонентом екстракту *Gingo biloba*, здатна потенціювати струми, опосередковані гліциновими рецепторами. Однак в рамках загальної дискусії хотілося б почути думку автора стосовно того як і чи може впливати ця речовина на процеси пам'яті, адже лікарські екстракти *Gingo biloba*, які використовують для покращення пам'яті, не містять цієї кислоти, зважаючи на її високу алергійність.
3. В роботі блискуче показані механізми дії ніфлумової кислоти на гліциновий рецептор. Разом з тим загальновідомо, що цю речовину використовують для знеболення. Виникає запитання, а чи здатна ця речовина проникати через гематенцефалічний бар'єр, а якщо проникає, то як вона може діяти і на гліцинові рецептори в ЦНС.
4. В огляді літератури автор посилається на те, що канабіноїди і ендоканабіноїди теж здатні взаємодіяти з гліциновими рецепторами, то в рамках загальної дискусії цікаво було б аби автор порівняв модулюючу дію досліджених ним речовин і канабіноїдів на діяльність гліцинергійної системи мозку.



До зауважень слід додати і те, що в роботі зустрічаються деякі стилістичні помилки. Однак ці зауваження суттєво не впливають на основні положення дисертаційної роботи.

Зважаючи на все вищесказане вважаю, що дисертаційна робота **Малессвої Галини Василівни** «Модуляція функції та експресії гліцинових рецепторів у різних клітинних системах», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук, за актуальністю теми, об'ємом виконаних досліджень, теоретичним та практичним значенням одержаних результатів, методичним і теоретичним рівнем, обсягом проведених досліджень, новизною одержаних експериментальних даних, обґрунтованістю теоретичних висновків і науковою важливістю для сучасної фізіології цілком відповідає всім вимогам пп. 11, 13 «Порядку присудження наукових ступенів» (зі змінами), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю фізіологія людини і тварин – 03.00.13.

Офіційний опонент:  
завідувач кафедри фізіології та анатомії  
ІНЦ «Інститут біології та медицини»  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка  
докт.біол.наук, професор



Макарчук М.Ю.

Підпис офіційного опонента професора Макаручука М.Ю засвідчую:

Вчений секретар  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка

Караульна Н.В.

ПІДПИС ЗАСВІДАЧУЮ  
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР НАЧ  
КАРАУЛЬНА Н.В.  
20.01.2017р.

