

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Марини ДУДАРЕНКО

«Активний транспорт ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів за умов перинатальної гіпоксії та його модулювання антиепілептичними сполуками»,

яка подається на здобуття наукового ступеня

доктора філософії

у галузі знань 09 – Біологія за спеціальністю 091 – Біологія

Актуальність дисертаційної роботи.

Актуальність дисертаційної роботи зумовлена постійним зростанням нейрологічних та нейродегенеративних захворювань, які становлять глобальну та невирішену проблему сучасного суспільства, що частково пов'язане із перинатальною гіпоксією. Незважаючи на значний інтерес у всьому світі до вирішення проблеми на цей час бракує вдосконалених технологій з метою подолання нейрологічних розладів. Вивчення порушення транспорту глутамату та гама-аміномасляної кислоти (ГАМК), зростання позаклітинного рівня обох нейромедіаторів, яке викликає дисбаланс збуджуючих/гальмівних сигналів, необхідне для розуміння процесу патогенезу майже всіх нейрологічних захворювань. Створення біохімічного підґрунтя, для контролю нейрональної активності, профілактики та діагностики нейропатологій, ідентифікації тригерних факторів розвитку нейродегенеративних захворювань, відкриває нові шляхи подолання нейрологічних розладів. Детальне вивчення складного багатостадійного процесу нейротрансмісії є абсолютно необхідним як для розвитку фундаментальної нейробіології так і для визначення механізмів розвитку патологічних станів у нервовій системі. Результати дисертаційної роботи направлені на пошук нових фармпрепаратів з метою подолання нейрологічних розладів.

Структура та обсяг дисертації. За формальними ознаками дисертаційна робота Марини ДУДАРЕНКО відповідає усім вимогам: вона містить анотацію

українською та англійською мовами 10 стр, список публікацій здобувача за темою дисертації, зміст, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, експериментальну частину, матеріали і методи, результати досліджень та їхнє обговорення, висновки та перелік використаної літератури (222 першоджерела). Робота викладена на 142 сторінках машинописного тексту. В тексті використано 25 рисунки та 4 таблиці, які відповідають змісту роботи.

Рисунки та таблиці, представлені у дисертації, є чіткими та ілюстративними. Висновки, наведені наприкінці рукопису дисертації адекватно відображають отримані результати.

В розділи результатів досліджень включені підрозділи, що відповідають напрямкам досліджень, які відповідають головній меті досліджень.

Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях
Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлено у 7 наукових статтях, що належить до міжнародних та фахових наукових видань, а також 1 патенті на корисну модель. Дисертантка представила результати виконання дисертаційної роботи на міжнародних та вітчизняних конференціях з 2012 по 2026 рік. Робота має зв'язок з науковими програмами, темами, планами, перелік яких приводиться перед оглядом літератури.

Ступінь обґрунтованості наукових положень
Представлені у дисертаційній роботі результати та висновки ґрунтуються на якісно та коректно отриманому науковому та експериментальному матеріалі. Використання поєднання класичних та сучасних методів дослідження дозволило досягти поставленої мети та виконати завдання роботи. Статистична обробка результатів дозволяє вважати отримані результати достовірними.

Основні результати дисертаційної роботи, їхня новизна та практичне значення.

Метою дисертаційної роботи було дослідити транспортер-залежне накопичення та вивільнення ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів та аналіз ефективності дії антиепілептичних, нейроактивних сполук та наноматеріалів на ключові характеристики ГАМК-ергічної нейротрансмісії у

нормі та за умов перинатальної гіпоксії. В досліджах вивчали нервові термінали кори, гіпокампу і таламусу головного мозку щурів.

Завдання дослідження включало вивчення особливості роботи транспортерів ГАМК у корі, таламусі та гіпокампі головного мозку щурів за умов перинатальної гіпоксії під дією різних препаратів. Для цього були використанні: NO-711, β -аланін, антиепілептичний препарат леветирацетам, фторовмісний аналог γ -аміномасляної кислоти із замісником β -CF₂CF₂H, каліксарени, гас-BHFF та наночастинки графену легovanі азотом з метою корегування наслідків перинатальної гіпоксії.

Методи дослідження: була використанна препаративна біохімія, ультрацентрифугування, виділення синапсом головного мозку за методом Котмана, спектрофлуориметрія, визначення концентрації протеїну у синапсомах, мембранного потенціалу синапсом і стану ацидифікації синаптичних везикул, яке здійснювалось за допомогою підходів спектрофлуориметрії. Радіоізотопним методом, із застосуванням міченої тритієм [³H]ГАМК, вивчали початкову швидкість високоафінного накопичення [³H]ГАМК синапсами.

Отримані в дисертаційній роботі результати створюють біохімічне підґрунтя для подолання нейрологічних розладів. Вони розширюють сучасні уявлення про молекулярні механізми регуляції ГАМК-ергічної нейротрансмісії в нормі та за патологічних умов, обґрунтовують перспективність цілеспрямованого впливу на ГАМК-транспортну систему та відповідні пресинаптичні механізми як потенційної терапевтичної стратегії при нейрологічних порушеннях. Терапевтичне модулювання нейрональної активності створює підґрунтя для подальшого пошуку нових нейроактивних сполук із коригувальною та нейропротекторною дією. Нові результати розширюють уявлення про молекулярні механізми регуляції ГАМК-ергічної нейротрансмісії в нормі та за патологічних умов так і наслідків перинатальної гіпоксії. Результати обґрунтовують перспективність цілеспрямованого впливу на ГАМК-транспортну систему та відповідні пресинаптичні механізми як потенційної терапевтичної стратегії при нейрологічних порушеннях.

Проаналізовано дію нових нейроактивних сполук із коригувальною та нейропротекторною дією. Результати дисертаційної роботи можуть бути використані для розробки нових перспективних фармацевтичних препаратів.

Зауваження

1. В огляді літератури потрібно додати ілюстрації про кору, гіпокамп і таламус головного мозку та схему накопичення та вивільнення ГАМК у нервових терміналях головного мозку.
2. В тексті роботи присутні деякі незначні друкарські помилки.
3. Висновки потребують лаконічності.
4. На малюнках дисертаційної роботи зустрічаються записи англійською мовою, що потребує правки.
5. Обговорення не має узагальнень наукової роботи.
6. Перелік використаної літератури потребує упорядкуванню відповідно вимогам.

Запитання.

1. Продемонстровано, що синтезована речовина є структурним, але не функціональним аналогом ГАМК. Це означає, що вона має схожі але не дотожні властивості?
2. Антиепілептичний препарат Леветирацетам здійснює свій ефект у пресинаптичній ділянці тільки шляхом збільшення вивільнення ГАМК шляхом екзоцитозу, який індуковано калієвою деполяризацією?
3. Леветирацетам має значний вплив на гіпокампальні, кортикальні і таламічні нервові закінчення саме після перинатальної гіпоксії та не діє на вивільнення ГАМК синапсами головного мозку щурів у дитячому віці?
4. Ефект фторвмісного аналога ГАМК вищий за ефект Прегабаліну. Проведене між ними порівняльне дослідження ефективності показало, що аналог із замісником $\beta\text{-CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ краще збільшує початкову швидкість накопичення ГАМК в якому місті мозку?

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Марини ДУДАРЕНКО «АКТИВНИЙ ТРАНСПОРТ ГАМК У НЕРВОВИХ ТЕРМІНАЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ГПЛОКСІЇ ТА ЙОГО МОДУЛЮВАННЯ АНТИЕПІЛЕПТИЧНИМИ СПОЛУКАМИ» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, об'ємом, методичним рівнем, обґрунтованістю наукових результатів, особистим внеском здобувача, що мають теоретичне та практичне значення і повноцінно відображені в наукових публікаціях, 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 12.01.2022 р. № 44.

Дисертантка Марина ДУДАРЕНКО може бути представлена до офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 09 - Біологія за спеціальністю 091 - Біологія.

Рецензент

старший наук. співроб.

відділу нейрохімії

Інституту біохімії

ім. О.В. Палладіна НАН України

кандидат біологічних наук



Микола КАНЮК

