

**Відгук офіційного опонента на дисертаційну роботу О.С. Павлової  
«Ключові протеїни обміну тіаміну та функціональний стан нервових  
клітин за різної забезпеченості організму вітаміном В<sub>1</sub>»,  
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук  
за спеціальністю 03.00.04 – біохімія**

Дисертаційна робота О.С. Павлової присвячена вивченню змін, що відбуваються в нервових клітинах за умов дефіциту вітаміну В<sub>1</sub>, а також пошуку можливих способів їх корекції. Слід зазначити, що один з найдавніших прикладів зв'язку харчування з неврологічними захворюваннями пов'язаний з тіаміном – першим із відкритих вітамінів. Окрім цього, причинами тіамін-дефіцитних станів можуть бути деякі лікарські засоби або інший несприятливий вплив, а також алкоголізм. Існуючі уявлення, що формувалися впродовж значного часу, свідчать про виключну роль тіаміну у розвитку нейродегенеративних патологій і вказують на механізми, пов'язані з некоферментними і коферментними функціями вітаміну В<sub>1</sub>, його транспортом, можливими перетвореннями, а також не в останню чергу особливостями структурно-функціональної організації нервових клітин. Однак з'ясування причин, через які нестача вітаміну В<sub>1</sub> формує або сприяє розвитку патологічних станів, все ще є далеким від вирішення. Тому тема дисертаційної роботи О.С. Павлової, яка стосується вивчення ключових протеїнів обміну тіаміну та функціонального стану нервових клітин за різної забезпеченості організму вітаміном В<sub>1</sub>, є актуальною для біохімії як фундаментальне дослідження і важливою для медицини у формуванні нових практичних підходів. Виконана робота була частиною планових НДР у рамках відомчих тем у відділі біохімії вітамінів і коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, а також наукової програми FEBS.

Ключова ідея запланованих досліджень О.С. Павлової полягала в оцінці наявності та характеру змін, які відбуваються при авітамінозних станах і які стосуються протеїнів нервових клітин, що беруть участь у транспортуванні тіаміну через плазматичну мембрану і синтезі ТДФ, та окремих нейроспецифічних протеїнів цитоскелету. У відповідності до цього було сформульовано ряд завдань, які стосувалися характеристики моделей дефіциту тіаміну за його вмістом та вмістом ТДФ у печінці та мозку, за редокс-



показниками, за вмістом транспортера тіаміну (THTR-1) і експресією його гену, за вмістом, активністю і локалізацією тіамінпірофосфокінази, а також за вмістом окремих нейроспецифічних протеїнів цитоскелету астроглії та нейронів у трьох відділах мозку.

Всі наукові положення, що викладені в дисертаційній роботі О.С. Павлової, є обґрунтованими. Вони стосуються як методологічних рішень в процесі експериментальних досліджень, так і отриманих результатів. В дисертації подано огляд літератури, достатній для зазначеної теми, об'єктів і предмету дослідження. У другому розділі подано інформацію про матеріали і методи, а третій, що складається з чотирьох підрозділів, вміщує результати досліджень і їх обговорення. Добре виглядає заключна частина, в якій результати дослідження систематизовано для наступних висновків.

Всі результати є достовірними. Вони отримані з використанням різних методів, таких як спектрофотометрія, спектрофлуориметрія, вестерн-блот аналізу, імуноцит- та імуногістохімія, конфокальна мікроскопія і деякі методи молекулярної біології. Результати досліджень аналізувалися за допомогою методів математичної статистики, а їх обговорення ґрунтувалося на значній кількості проведених експериментів.

Всі авторські формулювання щодо наукової новизни одержаних результатів є об'єктивними. Варто відзначити, що вперше виявлено протилежно спрямовані зміни (підвищення вмісту транспортера тіаміну THTR-1 і пригнічення функціональності тіамінпірофосфокінази та експресії їх генів) у різних відділах мозку за умов В<sub>1</sub>-гіпоавітамінозу та В<sub>1</sub>-авітамінозу. Разом з тим, у випадку моделі хронічного алкоголізму, спостерігається зниження у визначених параметрах обох протеїнів. Ці результати свідчать про іншу, ніж за умов авітамінозу, етіологію виникнення дефіциту тіаміну при хронічному вживанні алкоголю. Порівняльне дослідження редокс-стану в тканині мозку за умов В<sub>1</sub>-авітамінозу і гіповітамінозу показало, що повне або часткове відновлення змін у протеїнах, що досліджуються, при одноразовому введенні високої дози тіаміну спостерігається лише за відсутності в тканині мозку ознак окислювального стресу. Вперше, за зниженням вмісту гліального фібрилярного кислого протеїну, продемонстровано підвищену чутливість астроцитів до тіамін-дефіцитних станів різного ступеня та їх зворотність при одноразовому введенні вітаміну.

Функції тіаміну і пов'язаних з ним протеїнів не можуть не привертати увагу в практичному плані, оскільки функціональні порушення тіамінзалежних процесів в нервових клітинах тісно пов'язані з виникненням або перебігом таких захворювань, таких як хвороба Лея, синдром Верніке-Корсакова, хвороба

Альцгеймера і хвороба Паркінсона. Наприклад, між класичним дефіцитом тіаміну та хворобою Альцгеймера існує багато подібностей, оскільки вони пов'язані з когнітивним дефіцитом та зниженням метаболізму глюкози в мозку, а в доклінічних моделях В<sub>1</sub>-авітаміноз може також привести до відкладення амілоїдних бляшок та гіперфосфорилування тау-протеїнів. При цьому відомо, що надлишок тіаміну зменшує подібні патології, однак, особливістю підходу, запропонованого в дисертації, є використання надлишку тіаміну з препаратом Метовітан. Запропонована комбінація двох препаратів (висока доза тіаміну та препарат Метовітан) може бути застосована для профілактики та лікування нейродегенеративних патологій, які індукуються або супроводжуються дефіцитом тіаміну.

Принципових зауважень щодо дисертаційної роботи О.С. Павлової немає. Дисертація має логічний виклад, вона проілюстрована необхідними рисунками і таблицями. При цьому можна зазначити наступне.

1. В роботі відзначаються закономірності, що стосуються участі тіаміну в механізмах, пов'язаних із запобіганням або нормалізацією окиснювального стресу в тканинах мозку, в тому числі при біосинтезі тіамінпірофосфокінази. Йдеться про обмежене, але постійне надходження тіаміну, а також одноразове введення високої дози тіаміну до організму при тіамін-дефіцитних станах. Разом з тим, питання про те, яким чином В<sub>1</sub>-авітаміноз ініціює порушення редокс-балансу або опосередковано пов'язаний з його формуванням, також могло б бути корисним для інтерпретації механізмів описаних в роботі ефектів.

2. Значною заслугою дисертаційної роботи є продемонстрована зворотність патологічних змін введенням високих доз тіаміну одночасно із препаратом Метовітан. Однак у тексті дисертації бракує інформації щодо можливих механізмів впливу складових цього комплексного препарату як потенційного антиоксиданта.

3. Деякі друкарські помилки та невдалі вислови у тексті зустрічаються, наприклад, на стор. 26, 30, 39, 41, 46, 47, 52.

Однак, ці зауваження не мають загального характеру і жодною мірою не впливають на високу позитивну оцінку дисертаційної роботи. Загалом,

дисертаційна робота О.С. Павлової видається цілеспрямованим фундаментальним дослідженням і має завершений характер. Вона має чітко сформульовану наукову мету і відповідно до поставлених завдань вміщує отримані результати та їх обговорення. Дисертація є досить значною за обсягом отриманого матеріалу і, безумовно, є комплексним дослідженням у цьому напрямі. Висновки дисертаційної роботи цілком виважені. Основні результати дисертації О.С. Павлової опубліковано у 7 статтях і 6 тезах доповідей. Наукові публікації повністю відбивають зміст представленої дисертації. Головні положення дисертації і автореферату ідентичні.

Підсумовуючи викладене вище, можна зробити висновок, що дисертація О.С. Павлової є завершеною працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати в області біохімії, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу, пов'язану з характеристикою транспортера тіаміну THTR-1 і тіамініпірофосфокінази та маркерних протеїнів цитоскелету нервових клітин за умов дефіциту тіаміну різної етіології. Беручи до уваги актуальність обраної теми, достовірність, новизну і практичне значення отриманих результатів, а також обґрунтованість сформульованих наукових положень і висновків, вважаю, що дисертаційної робота «Ключові протеїни обміну тіаміну та функціональний стан нервових клітин за різної забезпеченості організму вітаміном В<sub>1</sub>» повністю відповідає вимогам пп. 9, 10, 12 та 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ № 656 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 1159 від 19.08.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), а О.С. Павлова заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія.

Офіційний опонент –

чл.-кор. НАН України,

доктор хімічних наук, професор,

директор Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії

та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України



А.І. Вовк