

ВІДЗИВ

офіційного опонента
на дисертаційну роботу
ЖУКОВОЇ Дарії Андріївни

«Біологічні властивості куркуміну, адсорбованого на протейнах»,
поданої до захисту на здобуття наукового ступеня наукового ступеня доктора
філософії за спеціальністю 091 – Біологія та Біохімія, 09 - Біологія.

Терапевтична ефективність лікарських рослин проти різних захворювань обумовлена широким спектром фітохімічних компонентів або вторинних метаболітів. Лікарські рослини – рослини, що містять біологічно активні речовини та є джерелом отримання лікарської сировини - використовуються в терапевтичних цілях при багатьох патологіях в тому числі і при онкологічному процесі. Куркумін - це різновид поліфенолу, що є основним компонентом куркуми та демонструє протипухлинні властивості. Велика кількість досліджень продемонструвала, що куркумін володіє антипроліферативними, протизапальними, проапоптичними, антиоксидантними характеристиками по відношенню до злоякісно трансформованих клітин пухлин різного гістогенезу, але при цьому є серйозні перешкоди застосування куркуміну в клінічній практиці внаслідок його низької біодоступності. Саме вирішенню проблеми біодоступності куркуміну присвячена дисертаційна робота ЖУКОВОЇ Д.А. Актуальність даного напрямку є безсумнівною, оскільки навіть незважаючи на велику кількість доступних наразі протипухлинних засобів завжди лишаються питання щодо їх ефективності, паралельно із безпечністю – низькою токсичністю відносно нормальних клітин організму.

Дисертаційна робота ЖУКОВОЇ Д.А. виконана в рамках базової НДР фундаментальних досліджень НАН України на тему «Визначення рецепторів, залучених до регуляції імунобіологічних функцій організму» (№ д/р 0119U002511, 2019-2023 рр.). Тема дисертаційної роботи затверджена

Вченою радою Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (протокол № 5 від 12.06.2024).

Метою роботи було одержання комплексів куркуміну з протеїнами BSA та CRM197 для підвищення біодоступності та специфічної доставки куркуміну в клітини та характеристика отриманих комплексів.

Для досягнення поставленої мети дисертанткою було поставлено 6 задач, які було чітко та послідовно сформульовано та виконано в ході роботи, що дозволило зробити адекватне узагальнення результатів і зрозумілі та логічні висновки.

Наукова новизна одержаних результатів. Автором в роботі було отримано нові комплекси куркуміну із різними носіями та охарактеризовано їх з використанням широкого спектру методичних підходів. За допомогою адекватних тест-систем (в тому числі із використанням культур клітин) було оцінено та доведено їх ефективність. Встановлено підвищення ефективності відносно пригнічення життєздатності злоякісно трансформованих клітин ліній A431 та MDA-MB-231 куркуміну в складі запропонованих комплексів в порівнянні із використанням окремих компонентів комплексу в монорежимі. При цьому найбільш вірогідним шляхом підвищення ефективності куркуміну в комплексі із запропонованими носіями є активація апоптичного сигнального каскаду в клітинах-мішенях.

Практична значимість дисертаційної роботи. В дисертаційній роботі Жуковою Д.А. було отримано та охарактеризовано комплекси куркуміну з різними носіями, що потенційно можуть бути використані для таргетної доставки протипухлинних засобів. Дані комплекси показали підвищення ефективності відносно злоякісно трансформованих клітин за результатом їх життєздатності та значень IC50 за умов низької токсичності щодо умовно нормальних клітин. Слід додати, що створення та характеристика таких комплексів є актуальною задачею, що має потенційне практичне застосування, оскільки по-перше використання комплексів з куркуміном підвищує біодоступність даної лікарської сировини, а по-друге відкриває

потенційні носії, що володіють низькою токсичністю відносно нормальних клітин, для інших лікарських засобів та активних фармацевтичних інгредієнтів. Зокрема, нетоксичне похідне дифтерійного токсину CRM197 та його В-фрагмент за рахунок своєї специфічності до рецептору proHB-EGF можуть бути потенційними засобами специфічної доставки протипухлинних біологічно активних речовин в клітини з надекспресією цього рецептору і, відповідно бути адекватним комплексом для таргетної терапії злоякісних новоутворень в майбутньому. При цьому важливо, що в роботі було доведено стабільність отриманих / тестованих комплексів у водних середовищах та ефективність їх впливу на клітини-мішені.

Для виконання мети роботи дисертанткою було застосовано широкий спектр сучасних та адекватних для вирішення поставлених задач методів дослідження, які відповідають зазначеній спеціальності 091 – Біологія та Біохімія, зокрема: гель-електрофорез, метало-афінна хроматографія, мікробіологічні методи та методи роботи з культурою клітин (еукаріотичних), спектрофотометрія, протокова цитометрія, конфокальна мікроскопія, та ін.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота ЖУКОВОЇ Д.А. має традиційну структуру і складається зі Вступу, Огляду літератури, Матеріалів і методів досліджень, з 3х розділів Результатів та їх обговорення, Аналізу та узагальнення отриманих результатів, Висновків та Списку використаних джерел. Робота містить 157 сторінок та 272 найменувань в списку літературних джерел, з яких усі латиницею. Робота ілюстрована 1 таблицею та 32 рисунками.

Особистий внесок здобувача. Автором чітко наведено її особистий внесок як при виконанні роботи (аналіз літературних джерел, отримання тестованих комплексів з куркуміном та оцінка їх властивостей в різних тест-системах та ін.), так і при написанні ключових публікацій, що наведено в дисертаційних матеріалах при декларації особистого внеску.

Список наукових публікацій автора за темою дисертації містить 5 наукових робіт, з яких 2 статті у міжнародних виданнях першого квартилю Q1, що входять до міжнародної бази даних SCOPUS, та 1 стаття у вітчизняному виданні, що належить до фахових видань, визнаних МОН України (Journal of Drug Delivery Science and Technology, Biophys J., Biotechnologia Acta). ЖУКОВА Д.А. є першим автором в 2х статтях.

Апробація результатів дисертаційної роботи відбулась на «XII Український біохімічний конгрес», та «Молодь та поступ до біології» (2019).

За результатами аналізу матеріалів дисертаційної роботи ЖУКОВОЇ Д.А. на тему «Біологічні властивості куркуміну, адсорбованого на протеїнах», можна стверджувати, що дана робота є актуальною, виконаною на високому методичному рівні і заслуговує на високу оцінку.

Разом з тим, до окремих положень цієї роботи в опонента виник ряд зауважень, запитань і побажань, які викладені нижче.

1. Автором по тексту дисертації часто застосовується термін «нанокомплекс» відносно комплексу куркуміну із тестованими в роботі носіями, але які є докази щодо коректності відношення компонентів тестованих зразків до «нано»?
2. В анотації та результатах власних досліджень в більшості випадків наведено концентрацію досліджуваних агентів в мкг/мл або в мг/мл, тоді як в аналізі та узагальненні результатів роботи наведено концентрації тестованих агентів в мкМ, що ускладнює оцінку отриманих результатів.
3. Оскільки в роботі наведено концентрації досліджуваних компонентів в різних одиницях виміру і по тексту зустрічаються певні неточності – рекомендовано при представленні роботи на захисті надати узагальнюючу таблицю із IC50 всіх тестованих агентів в однакових одиницях виміру.
4. Автором застосовано формулювання (в списку скорочень): «IC50 – напівлетальна доза», що не є коректним, оскільки напівлетальна

доза має скорочення LD50 та застосовується зазвичай для оцінки летальності під дією речовини (при оцінці гострої токсичності) на експериментальних тваринах, тоді як IC50 – індекс цитотоксичності, або концентрація напівмаксимального інгібування, що зазвичай застосовується в експериментальних системах з використанням культур клітин.

5. Автором в дисертаційній роботі в розділі «Результати досліджень» наведено рисунки, в яких часто по осі ординат надано «оптичне поглинання», що є не зовсім коректним способом формулювання при оформленні рисунків та не є зручним для порівняльного аналізу, що потребує додаткових коректив.
6. В розділі 3.2.4. автором наведено дані відносно порівняльної чутливості злоякісно трансформованих клітин з іморталізованими, і надано клітинні лінії з різними адгезивними характеристиками (відносно субстратзалежності), але виникає питання чому наведено дані відносно однієї концентрації досліджуваних агентів / комплексів? Автором надаються висновки відносно різниці чутливості пухлинних та нормальних клітин, але таке судження потребує більшої деталізації і більш широкого діапазону дослідних концентрацій агентів для формування подібних заключень.
7. В кінці кожного підрозділу «Результати дослідження» рекомендовано надати інформацію, де були опубліковані наведені результати.

У підсумку слід зазначити, що у більшості випадків наведені зауваження мають редакційний характер і основна частина з них може бути легко виправлена. На поставлені опонентом питання здобувачка зможе відповісти під час захисту дисертації. Тому висловлені зауваження не є підставою для заперечення високої оцінки цієї роботи.

Висновок. Дисертаційна робота ЖУКОВОЇ Д.А. «*Біологічні властивості куркуміну, адсорбованого на протейнах*» є завершеним науковим дослідженням, що за своєю актуальністю, об'ємом, науковим і науково-практичним значенням, оригінальністю отриманих результатів, а також інформативністю та достатністю проведеного в роботі аналізу й зроблених висновків відповідає вимогам Постанови КМУ про затвердження «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12.01.2022 р. № 44, а її авторка ЖУКОВА Д.А. заслуговує присудження їй наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія та Біохімія, 09 - Біологія.

Офіційний опонент,

Д.б.н., ст.дослідник, пров. науковий співробітник відділу

Моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії

Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім.Р.Є.Кавецького НАН України

Наталя БЕЗДЕНЕЖНИХ

Київ, 27.08. 2024 р.



Учений секретар
ін-ту (Підпис: Жуківська Л.І.)