

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Дарії ЖУКОВОЇ

«БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КУРКУМІНУ, АДСОРБОВАНОГО НА
ПРОТЕЇНАХ»,

яка подається на здобуття наукового ступеня

доктора філософії

у галузі знань 09 – Біологія за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія

Куркумін є антиоксидантом рослинного походження, що має численні корисні властивості, зокрема протизапальну, ангіостатичну, протипухлинну та антипроліферативну дію. Спроби використання куркуміну в якості терапевтичного препарату були зафіксовані ще в традиційній східній медицині. Однак, його низька біодоступність для живих організмів обмежує його використання в сучасних фармацевтичних цілях, особливо які пов'язані із можливістю використання його для профілактики або лікування нейродегенеративних та ракових захворювань. На сьогодні розроблено багато підходів до збільшення біодоступності ряду низькорозчинних речовин, зокрема куркуміну. Серед них – використання іонів металів для створення наночастинок, сорбції на протеїни, синтез хімічно модифікованих похідних, транспорт у везикулярних системах. Застосування поліпептидних носіїв може бути ефективним підходом для підвищення біодоступності куркуміну. У дисертаційній роботі було використано бичачий сироватковий альбумін як неспецифічний протеїновий носій для куркуміну та нетоксичний аналог дифтерійного токсину CRM197, що слугував агентом специфічної доставки куркуміну до пухлинних клітин. Специфічність CRM197 полягала у високій афінності зв'язування з рецептором proHB-EGF, який асоційований з багатьма типами пухлинних клітин. Зв'язування полярної молекули куркуміну з молекулами бичачого сироваткового альбуміну або з молекулою CRM197 може суттєво збільшити біодоступність куркуміну, а отже і його терапевтичну ефективність щодо лікування пухлинних захворювань, тому **метою дисертаційної роботи** було вивчення можливості використання комплексів куркуміну з протеїновими носіями для підвищення біодоступності куркуміну та

специфічної його доставки до пухлинних клітин. Для виконання поставлених у дисертаційній роботі завдань було використано сучасні біохімічні, фізико-хімічні та імунохімічні методи (гель-електрофорез протеїнів, імуноензимний аналіз, метал-афінна хроматографія, спектрофотометричні методи, проточна цитофлуориметрія, флуорисцентна мікроскопія), методи імунізації тварин, методи культивування еукаріотичних клітин, МТТ тест (визначення метаболічної активності клітин) та методи статистичного аналізу.

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

Дисертаційна робота відповідає пріоритетним напрямкам розвитку науки в галузі біохімії людини та тварин і була виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт відділу молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. Дисертаційна робота була виконана в рамках базової науково-дослідної роботи фундаментальних досліджень НАН України за темою «Визначення рецепторів, залучених у регуляцію імунобіологічних функцій організму» (№ д/р 0119U002511, 2019 - 2023 рр.).

Автор дисертації самостійно провів усі експериментальні дослідження, здійснив статистичну обробку даних, а також підбір і опрацювання літературних джерел. Планування роботи та аналіз результатів досліджень виконувалися у співпраці з науковим керівником.

Основні результати дисертаційної роботи, їхня новизна та практичне значення. Відповідно до мети було сформульовано щість основних завдань, для виконання яких було використано сучасні біохімічні, фізико-хімічні та імунохімічні методи (гель-електрофорез протеїнів, імуноензимний аналіз, метал-афінна хроматографія, спектрофотометричні методи, проточна цитофлуориметрія, флуорисцентна мікроскопія), методи імунізації тварин, методи культивування еукаріотичних клітин, МТТ тест (визначення метаболічної активності клітин) та методи статистичного аналізу. У роботі

вперше були отримані та охарактеризовані комплекси куркуміну з нетоксичним похідним дифтерійного токсину CRM197 та його В-фрагментом. Було продемонстровано, що отримані наноконплекси ефективніше пригнічують малігнізовані клітини ліній A431 та MDA-MB-231 у порівнянні з комплексом куркуміну з БСА, вільним куркуміном та вільним CRM197 або його В-фрагментом.

Створення наноконплексів куркуміну з білковими носіями дозволяє поєднати застосування антиоксиданту природного походження, який має широкий спектр біологічної активності, з цільовою доставкою до пухлинних клітин завдяки високій афінності білкового носія до рецепторів, що мають підвищену експресію на поверхні пухлинних клітин. У дослідженні розглядалися два різні типи білкових носіїв – BSA та CRM197 (і його субодиниця SbB). Бичачий сироватковий альбумін використався для неспецифічної доставки куркуміну до клітин. CRM197 та його В-фрагмент, які є нетоксичними похідними дифтерійного токсину, використали для специфічної доставки куркуміну до клітин з надекспресією рецептора proHB-EGF. Такі похідні CRM197 можуть бути використані для подальших досліджень можливості їх застосування в медичній практиці як засобів цільової доставки лікарських препаратів до пухлинних клітин. Отже, використання конплексів куркуміну з дослідженими протеїнами може бути перспективним для протипухлинної терапії як ефективний антипроліферативний агент. Доведена ефективність щодо малігнізованих клітин та стабільність конплексів робить їх перспективною основою для створення нових фармацевтичних препаратів.

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

Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях

Результати дисертаційного дослідження Дарії ЖУКОВОЇ повністю висвітлено у 3 наукових статтях, що належить до міжнародних та фахових наукових видань України (з них всі 3 входять до наукометричної бази Scopus та

Web of Science), що відповідає вимогам Постанови №44 Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а також апробовані на 2 вітчизняних та міжнародних наукових конференціях.

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 є переконливою та дозволяє вважати отримані результати достовірними.

Структура дисертації. За формальними ознаками дисертаційна робота Дарії ЖУКОВОЇ відповідає усім вимогам: вона містить анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали і методи, опис отриманих результатів та їхнє обговорення, узагальнення, висновки та перелік використаної літератури (270 першоджерел). Робота викладена на 162 сторінках машинописного тексту. В тексті використано 32 рисунки та 3 таблиці.

Зауваження та запитання.

1. Куркумін успішно застосовують для лікування шкіри та слизових оболонок у вигляді компоненту в спиртових розчинах та мазях. Але використання куркуміну для профілактики або лікуванню нейродегенеративних та ракових захворювань обмежено через його низьку біодоступність. Саме із цією метою розробляють підходи до збільшення біодоступності куркуміну.

2. В тексті роботи присутні деякі незначні друкарські помилки.

3. Зустрічається заміна скорочень на латиніцу, як в тексті так і в малюнках дисертаційної роботи, що потребує правки.

4. Перелік використаної літератури потребує упорядкуванню відповідно вимогам.

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Дарії ЖУКОВОЇ «БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КУРКУМІНУ, АДСОРБОВАНОГО НА ПРОТЕЇНАХ» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною та обґрунтованістю наукових результатів, що мають теоретичне та практичне значення і повноцінно відображені в наукових публікаціях, відповідає вимогам до наукової кваліфікації ступеня доктора філософії у галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія, встановлених Постановою 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.

Дисертантка Дарія ЖУКОВА може бути допущена до офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Рецензент

старший наук. співроб.

відділу нейрохімії

Інституту біохімії

ім. О.В. Палладіна НАН України

кандидат біологічних наук

Микола Канюк

Микола КАНЮК

23.08.2024

